SL

615.36/37

Digitized by the Internet Archive
in 2015

https://archive.org/details/b24907923

Hämolysine, Zytotoxine und Präzipitine

Von

Prof. Dr. A. von Wassermann

Geheimem Medizinalrat

Neu bearbeitet und ergänzt

von

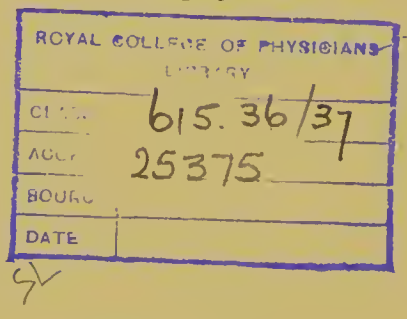
Dr. J. Leuchs und Dr. M. Wassermann

Leipzig

Verlag von Johann Ambrosius Barth

1910

Copyright by Johann Ambrosius Barth
Leipzig 1910.



Druck von Grimme & Trömel in Leipzig.

Vorwort.

Nachstehende Abhandlung stellt eine Neubearbeitung und eine dem derzeitigen Stande der Wissenschaft entsprechende Erweiterung eines in der Volkmannschen Sammlung klinischer Vorträge im Jahre 1902 erschienenen Aufsatzes „Hämolysine, Zytotoxine und Präzipitine“ von Professor Dr. A. Wassermann dar. Sie soll den der Immunitätsforschung und Serologie ferner stehenden ärztlichen Kreisen zur Einführung in das schwierige, praktisch in den letzten Jahren so eminent bedeutungsvoll gewordene Gebiet dienen und einen allgemeinen Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der diesbezüglichen Forschung bieten. Sie macht daher keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit, vermeidet im allgemeinen eine ausführliche Wiedergabe der oftmals recht komplizierten Technik der Versuche und legt das Hauptgewicht darauf, das Gebotene unter Hervorhebung des praktisch Wichtigen in möglichst leicht faßlicher Form zu bringen.

Berlin, Juli 1910.

Die Verfasser.

Inhaltsverzeichnis.

A. Die Hämolysine des Blutserums verfaßt von Dr. J. Leuchs. Seite

I. Zur Einführung 1
II. Die Hämolysine des normalen Blutserums 16
III. Isolysine und Autolysine 23
IV. Ambozeptoren 24
V. Komplemente 33
VI. Antihämolysine 46
VII. Die Komplementbindung 53
VIII. Hämagglutinine 60
IX. Die Hämolysine in ihrer praktischen Bedeutung 63

B. Zytotoxine } verfaßt von { 89
C. Präzipitine } Dr. M. Wassermann { 96

Sachregister 111

A. Die Hämolysine des Blutserums.

I. Zur Einführung.

Es ist eine der Physiologie seit langem bekannte Tatsache, die besonders durch Landois näher studiert wurde, daß die normalen Sera verschiedener Tiere frisch gewonnen die Fähigkeit besitzen, die roten Blutkörperchen fremder Tierspezies zur Auflösung zu bringen. So ist z. B. normales Ziegenserum in einer Menge von 0,5—1 ccm imstande, 5 ccm einer 5%igen Aufschwemmung von roten Blutkörperchen des Kaninchens oder des Meerschweinchens in 0,85%iger Kochsalzlösung innerhalb kurzer Zeit vollkommen zu lösen. Ebenso löst Rinderserum diese Blutkörperchen, ferner Hundeserum u. a. Wegen seines außerordentlich starken Auflösungsvermögens für die verschiedensten Blutkörperchen besonders hervorzuheben wäre das Aalserum, dessen blutlösende Eigenschaften von Camus und Gley sowie von Kossel beschrieben wurden.

Im Jahre 1898 beobachteten nun Belfanti und Carbone, daß die Blutflüssigkeit von Pferden, denen sie mehreremals Kaninchenblut injiziert hatten, eine erhebliche Giftigkeit für Kaninchen und zwar nur für diese, nicht aber für andere Tierarten gewann. Belfanti und Carbone sind der Ursache dieser Erscheinung nicht weiter nachgegangen.

Kurze Zeit nach dieser Entdeckung publizierte Bordet eine Arbeit, in welcher er zeigte, daß das Serum von Meerschweinchen, denen mehrmals 3—5 ccm defibrinierten Kaninchenblutes in die Bauchhöhle injiziert worden waren, die Fähigkeit gewann, im Reagenzglase die roten Blutkörperchen des Kaninchens sehr rasch und intensiv aufzulösen, eine Fähigkeit, welche normales Meerschweinchenserum entweder gar nicht oder nur in sehr geringem Grade besitzt. Bordet

konnte weiterhin dartun, daß dieser Auflösungsprozeß spezifisch ist: das Serum der mit Kaninchenblut vorbehandelten Tiere ließ ein gesteigertes Auflösungsvermögen nur für Kaninchenblutkörperchen erkennen, nicht aber für die Erythrozyten anderer Tierarten. Für letztere war es nicht in höherem Grade lösend, als das Serum normaler, nicht vorbehandelter Meerschweinchen. Fast gleichzeitig und unabhängig von Bordet veröffentlichten ähnliche Experimente mit dem gleichen Resultate Landsteiner und v. Dungern. Die von Belfanti und Carbone beobachtete Giftigkeit des Serums der mit Kaninchenerythrozyten vorbehandelten Pferde fand durch diese Befunde ihre Erklärung dahin, daß durch die Vorbehandlung das Pferdeserum für Kaninchenblut lösend geworden war, und dieses Auflösungsvermögen im lebenden Tiere ebenso zur Geltung kam wie in vitro.

Bei genauerer Durchforschung dieser Befunde ließ sich nun feststellen, daß es sich dabei um den Ausdruck eines allgemein gültigen Gesetzes handle, das sich etwa folgendermaßen in Worte fassen läßt: das Blutserum eines Tieres der Spezies A, welches durch subkutane, intraperitoneale oder intravenöse Injektionen (oder auch durch Fütterung per os) mit den Erythrozyten der Spezies B vorbehandelt wurde, gewinnt die Fähigkeit, die Blutkörperchen der Spezies B aufzulösen, und zwar in der Regel in stärkerem Maße nur diese, nicht aber die einer anderen Spezies. Vermag ein Serum eine bestimmte Blutart schon an und für sich aufzulösen, so hat die Vorbehandlung des Serumspenders mit dieser Blutart, eine Steigerung des Auflösungsvermögens zur Folge. Diesen Auflösungsprozeß bezeichnet man als Hämolyse, die Substanzen, welche die Lösung der roten Blutkörperchen zustande bringen, als Hämolysine oder Hämotoxine. Diese Hämolysine finden sich, wie wir eingangs erfahren haben, bereits in gewissen normalen Seris in geringerer Menge vor, andererseits können sie, wie durch die Experimente von Bordet, Landsteiner und v. Dungern zum ersten Male gezeigt worden war, auf immunisatorischem Wege beliebig neu erzeugt bzw., sofern sie in dem normalen Serum des betreffenden Tieres schon vorhanden waren, außerordentlich vermehrt werden.

Bordet wandte sich nun weiterhin dem Studium des Mechanismus der Hämolyse zu und konnte nachweisen, daß der Auflösungs-

prozeß der roten Kaninchenblutkörperchen durch das immunisatorisch beim Meerschweinchen hergestellte spezifische Hämolysin auf der Zusammenwirkung zweier in dem Serum enthaltener Substanzen beruht. Erwärmte er das frische hämolytische Serum eine halbe Stunde lang auf 55° C, so verlor es seine Wirksamkeit, es wurde „inaktiv". Setzte er nun zu diesem durch Erwärmen inaktiviertem Serum eine kleine Menge normalen Meerschweinchenserums, das an und für sich Kaninchenblutkörperchen nicht löste, so trat jetzt infolge dieses Zusatzes wiederum die volle hämolytische Wirkung des vorher inaktiven Serums hervor. Es wurde durch diesen Zusatz einer geringen Menge normalen Serums also wieder „reaktiviert". Dieser Versuch ließ den eindeutigen Schluß zu, daß die Hämolyse mittels des spezifischen hämolytischen Serums auf zwei Substanzen beruhen müsse, einer welche die Erwärmung auf 55° aushält, die in dem durch die Vorbehandlung gewonnenem Serum enthalten ist und einer Substanz, welche bei der Erwärmung auf 55° zerstört wird und die bereits in dem Serum des normalen, also des nicht vorbehandelten Tieres sich befindet. Bordet bezeichnete den schon im normalen Serum vorhandenen, nicht hitzebeständigen Körper, welcher bei der Hämolyse mit in Tätigkeit tritt als Alexin, und die nur im spezifisch hämolytischen Serum befindliche, die Erwärmung auf 55° aushaltende zweite Substanz als Substance sensibilatrice.

Die Wirkung dieser beiden Substanzen stellt sich Bordet in der Art vor, daß für das im normalen Serum vorhandene Alexin das rote Blutkörperchen an und für sich nicht empfindlich ist, wie es z. B. Stoffe gibt, die an und für sich von einer Farbe nicht gefärbt werden, welche vielmehr erst einer Beize bedürfen, damit sie die Farbe annehmen. Die Rolle der Beize hat die Substance sensibilatrice. Diese macht das Blutkörperchen empfindlich, so daß es nunmehr vom Alexin angegriffen und zur Auflösung gebracht werden kann. Das Alexin hätte man sich demnach als einen fermentähnlichen, mit verdauenden Eigenschaften versehenen Körper vorzustellen.

Der Einfluß der Substance sensibilatrice auf das rote Blutkörperchen erstreckt sich nun aber nach Bordet nicht bloß so weit, daß der Erythrozyt nur für das Alexin empfänglich wird, welches dem gleichen Tiere entstammt, wie die Substance sensibilatrice, also, um bei unserer Versuchsanordnung zu bleiben, daß die Substance sensibilatrice, welche dem mit Kaninchenblut vorbehandelten Meer-

schweinchenkörper entstammt, das Blutkörperchen des Kaninchens nur empfänglich macht für das im normalen Meerschweinchenserum vorhandene Alexin, sondern so weit, daß das unter dem Einfluß der Substance sensibilatrice stehende Kaninchenblutkörperchen nun auch für die Alexine, welche in den normalen Seris anderer Tiere enthalten sind angreifbar wird. Bordet konnte nämlich zeigen, daß Kaninchenblutkörperchen, welche mit inaktivem spezifischem Hämolysin, das von Meerschweinchen stammte, sensibilisiert wurden, sich rapid auflösten, wenn normales Kaninchenserum zugesetzt wurde. Es lösen sich also bei dieser Versuchsanordnung die Blutkörperchen des Kaninchens, welche nach Bordet durch die vom Meerschweinchen stammende spezifische Substance sensibilatrice empfänglich gemacht wurden, dann durch das Alexin ihres eigenen Serums.

Die Tatsache, daß es gelingt auf immunisatorischem Wege spezifische Immunhämolysine gegen fremdartige Blutzellen zu erzeugen und der durch diese Immunhämolysine bedingte Vorgang der Hämolyse mußte ganz besonders den Bakteriologen interessieren. — Es zeigte sich nämlich dabei eine ganz überraschende Analogie mit lange bekannten Vorgängen bei der künstlichen Immunität gegenüber Bakterien, wie sie besonders von R. Pfeiffer eingehend studiert worden waren. Um dies dem ferner stehenden Leser geläufig zu machen, sollen die Verhältnisse, wie wir sie bei der künstlichen Immunität gegenüber Bakterien z. B. lebenden Choleravibrionen kennen gelernt haben, hier kurz auseinandergesetzt werden. Das normale Meerschweinchen ist imstande, eine Anzahl von Choleravibrionen, die wir in seine Bauchhöhle bringen, abzutöten und aufzulösen. Ebenso vermag dies das frisch der Ader entlassene Serum dieses Tieres. Erwärmt man dieses Serum auf 55° oder verwendet man Serum, das längere Zeit, etwa acht oder zehn Tage vorher der Ader entnommen wurde, so zeigt sich, daß es seine Wirksamkeit verloren hat. Dieses Auflösungsvermögen des normalen Serums und der Körpersäfte des lebenden Tieres für gewisse Mengen mancher Bakterien wurde von Buchner auf die Wirksamkeit bestimmter sehr labiler Stoffe, der sogenannten Alexine zurückgeführt. Behandelt man nun ein Meerschweinchen derart mit Choleravibrionen vor, daß man zuerst eine ganz kleine, nicht tötliche Menge injiziert, also eine solche Quantität, welche das normale Tier durch sein Alexin oder andere Kräfte des Körpers abzutöten vermag, und steigt dann allmählich mit

der injizierten Menge, so werden mit der Zeit Dosen von Choleravibrionen vertragen, welche für ein nicht vorbehandeltes Tier das Vielfache der tötlichen Menge darstellen. Entziehen wir einem so vorbehandelten Meerschweinchen Serum und injizieren dies in verschiedenen Mengen anderen Tieren, so finden wir, daß es diese in Bruchteilen von Zentigrammen, ja von Milligrammen vor der Infektion mit lebenden Choleravibrionen schützt. Es lösen sich nämlich unter dem Einfluß dieser kleinsten Quantitäten Serum des vorbehandelten Tieres nunmehr in dem Organismus eines neuen unvorbehandelten Meerschweinchens große Mengen Choleravibrionen, die sonst unbedingt tötlich wären, auf. Dieser Vorgang ist, wie R. Pfeiffer zeigte, ein durchaus spezifischer, d. h. das Serum des gegen Cholera vorbehandelten Meerschweinchens überträgt diese erhöhte Auflösungsfähigkeit einem anderen tierischen Individuum ausschließlich nur gegenüber Cholera, nicht aber gegenüber irgend einer anderen Bakterienart. Die hierbei wirksame Substanz des Immunserums wurde von R. Pfeiffer als spezifisch bakterizide bezeichnet. Lassen wir ein derartiges gegenüber Cholera spezifisch bakterizides Immunserum, das im lebenden Organismus so ungemein stark spezifisch auflösende Vorgänge auslöst, einige Tage außerhalb des Organismus stehen und prüfen wir alsdann seine lösenden Eigenschaften für Cholera nicht im lebenden Organismus, sondern im Reagenzglase, so finden wir, daß diese fast Null sind. Setzt man nun aber zu diesem im Reagenzglas wirkungslosen Choleraimmunserum etwas frisches Peritonealexsudat oder eine andere Körperflüssigkeit, z. B. etwas Serum eines ganz normalen, nicht vorbehandelten Meerschweinchens zu, wie dies zuerst Metchnikoff tat, so gewinnt es nun auch im Reagenzglase die ausgesprochensten auflösenden Eigenschaften für Cholera. Ja, Bordet konnte bereits im Jahre 1896 im Anschluß an diese Metchnikoffschen Versuche zeigen, daß es nicht einmal nötig ist, dem spezifisch bakteriziden Immunserum frisches Meerschweinchenserum oder Peritonealflüssigkeit eines normalen Tieres zuzusetzen, um seine auflösende Wirkung gegenüber Choleravibrionen in vitro deutlich hervortreten zu lassen, sondern daß ein derartiges Immunserum, sofern es nur dem vorbehandelten Tiere eben erst entnommen wurde, auch ohne solchen Zusatz an und für sich sehr ausgesprochene, spezifisch auflösende Eigenschaften gegenüber den Choleravibrionen selbst im Reagenzglase zeigt.

Die Analogie zwischen den soeben besprochenen bakteriziden und den oben mitgeteilten, spezifisch hämolytischen Vorgängen liegt klar zutage. Genau wie bei der Immunisierung mit Cholera, der Organismus mit einem gesteigerten Auflösungsvermögen für Choleravibrionen antwortet, so reagiert der tierische Organismus gegenüber der Vorbehandlung i. e. Immunisierung mit den roten Blutkörperchen einer anderen Tierspezies mit einem gesteigerten Auflösungsvermögen für diese Zellart. Und weiter, wie sich der oben analysierte Auflösungsvorgang durch das spezifische Hämolysin aus der kombinierten Wirkung zweier Substanzen zusammensetzt, einer im Immunserum und einer anderen sehr labilen, bereits im normalen Serum vorhandenen, so trifft dasselbe Verhalten auch für die Vorgänge der bakteriziden Immunität zu. Daher ist nun verständlich, warum das spezifisch bakterizide Immunserum gegenüber Cholera, Typhus oder irgend einer anderen Infektion im Reagenzglas nur dann wirksam ist, wenn wir nach dem Vorgange von Metchnikoff etwas normales Serum hinzufügen oder aber wenn wir es nach dem Beispiele Bordets ganz frisch zur Anwendung bringen. Lediglich deshalb, weil in diesen Fällen die in dem Immunserum vorhandene Substance sensibilatrice den zu ihrer Wirksamkeit nötigen zweiten Bestandteil der normalen Körpersäfte, das Alexin, vorfindet. Da das Alexin ein sehr labiler Körper ist, der schon bei geringer Wärmeeinwirkung, ja selbst spontan bei etwas längerer Aufbewahrung des Serums außerhalb der Ader zugrunde geht, kann ein nicht ganz frisches Immunserum in vitro nicht mehr bakterienauflösend wirken. Es ist nun auch klar, warum ein derartiges in vitro inaktives spezifisch bakterizides Immunserum im lebenden Organismus die ausgesprochensten spezifischen Auflösungsprozesse hervorruft. Hier wird es im Gegensatz zum Reagenzglasversuch, bei dem wir Alexin erst eigens hinzufügen müssen, stets das zu seiner Wirkung nötige, in den Körpersäften normalerweise enthaltene Alexin vorfinden. — Wir sehen somit, daß schon die ersten Versuche auf dem Gebiete der Hämolysine uns die wichtigsten Aufschlüsse über bis dahin dunkle praktisch sehr wichtige Zweige der Bakteriologie brachten.

Bevor wir nun in der Betrachtung der grundlegenden Studien über die Hämolysine fortfahren, müssen wir hier zum besseren Verständnis des Nachfolgenden kurz einer Theorie gedenken, von welcher die gleich mitzuteilenden Versuche ihren Ausgang genommen haben

und welche für die Entwicklung der ganzen Hämolysinforschung von der eminentesten Bedeutung geworden ist, der sogenannten Seitenkettentheorie Ehrlichs.

Die Seitenkettentheorie, welche von Ehrlich anfangs nur zur Erklärung des Entstehens der spezifischen Antitoxine aufgestellt wurde, ist späterhin von diesem Forscher auch für die Aufklärung der Vorgänge bei der Entwicklung der spezifisch bakteriziden und hämolytischen Substanzen im Blutserum herangezogen worden.

Nach den Anschauungen Ehrlichs müssen wir an der lebenden Zelle ein Lebenszentrum, den sog. Leistungskern und zahlreiche an diesem sitzende sog. Seitenketten unterscheiden. Letztere haben die mannigfaltigsten Funktionen zu besorgen, vor allen Dingen aber haben sie die für die Zelle nötige Nahrung zu ergreifen und zu assimilieren, ähnlich wie die Fangarme mancher niedersten Tiere Nahrung erfassen, um dieselbe für ihren Leistungskern als Nährstoff zu verwenden. Die Seitenketten sind also nach Ehrlich imstande, alle möglichen in den Organismus gelangten fremdartigen Stoffe zu Nahrungszwecken an sich zu binden. Diese Bindung erfolgt nach chemischen Gesetzen. Damit eine in den Organismus eingeführte Substanz an diese Seitenketten gebunden werden kann, müssen zwischen der bindenden Gruppe der eingeführten Substanz und der empfangenden Gruppe der Seitenketten ganz bestimmte Beziehungen obwalten nach Art von Schlüssel und Schloß, d. h. es müssen die beiden Gruppen aufeinander einpassen. Daher kommt es, daß nicht jede eingeführte Substanz an alle im Organismus vorhandenen Seitenketten gebunden werden kann, sondern nur an bestimmte zu deren bindenden Gruppen die ihrigen einpassen.

Diese nach Ehrlich für den gesamten inneren Stoffwechsel der Zellen geltenden, auf spezifischer, chemischer Bindung beruhenden Assimilationsgesetze, übertrug der genannte Forscher nun auf die Lehre von den Toxinen, d. h. denjenigen Giften, gegen welche man ein spezifisches Gegengift, Antitoxin durch Immunisierung gewinnen kann. Nach Ehrlich besitzen derartige Toxine zwei verschiedene Gruppen, eine bindende, die sog. haptophore Gruppe und eine andere, welche die eigentliche Trägerin der Giftwirkung ist, die sog. toxophore Gruppe. Die schädigende Wirksamkeit eines Toxins kann nun nach der Ehrlichschen Vorstellung nur in der Art zustande kommen, daß die haptophore Gruppe des Toxins zufällig zu be-

stimmten Seitenketten oder nach Ehrlichs Nomenklatur Rezeptoren paßt und so an diese gebunden wird. Infolge dieser Bindung kann dann erst die toxophore Gruppe des Giftes auf die Zellen wirken und krank machen. Nehmen wir als Beispiel den Tetanus, bei dem alle Krankheitssymptome vom Zentralnervensystem ausgehen, so wirkt nach der Seitenkettentheorie das Tetanusgift in der Art, daß es durch seine haptophore Gruppe an passende Seitenketten oder Rezeptoren der Zellen des Zentralnervensystems gebunden wird.

Da nun, wie aus unzweideutigen Experimenten, die hier nicht im einzelnen wiedergegeben werden können, hervorgeht, auch die neutralisierende Wirkung der spezifischen Serumantitoxine auf die Gifte nur darauf beruht, daß das Antitoxin sich mit der haptophoren Gruppe des Giftes verbindet und damit die Avidität derselben sättigt, so kam Ehrlich auf Grund dieser Analogie zu dem Schlusse, daß die spezifischen Antitoxine nichts weiter seien als ins Blut abgestoßene und dort frei zirkulierende Seitenketten bzw. Rezeptoren. — Die Möglichkeit dieser Abstoßung der Seitenketten in das Blut durch den Immunisierungsvorgang, erklärt Ehrlich mit Hilfe der Weigertschen Überproduktionstheorie. Weigert hatte bei Studien über Gewebsneubildungen gezeigt, daß nach der Entstehung eines Organdefektes der Organismus bei der darauf folgenden Neubildung niemals in den Grenzen des einfachen Ersatzes bleibt, sondern daß er das verloren gegangene Gewebe stets im Übermaß reproduziert. Ehrlich weist nun darauf hin, daß durch die feste Bindung des Toxins an die Seitenketten diese für die Zelle außer Tätigkeit gesetzt werden und daß daher die betreffende Zelle zum Ersatz neue Seitenketten produziert, die nun aber nicht einfach die Zahl der durch die Bindung ausgeschalteten erreichen, sondern die nach dem Weigertschen Gesetz im Übermaß neu gebildet werden. Diese überschüssigen für die Zelle wertlosen Seitenketten werden quasi als Ballast in das Blut abgestoßen und bilden hier frei kreisend das Antitoxin. Die gleichen Substanzen also, welche an der Zelle sitzend durch ihre spezifische Affinität zu den haptophoren Gruppen des Giftes das letztere an die Zelle binden und damit seine schädigende Wirksamkeit vermitteln, vereinigen sich, wenn sie frei im Blute kreisen, bereits dort mit der haptophoren Gruppe des Giftes, sättigen diese und verhindern auf diese Art und Weise, daß das Gift von den sessilen Seitenketten der lebenden Zelle gebunden werden und die Zelle bzw. das betreffende

Organ krank machen kann. Um einen Vergleich von Ehrlich hier anzuführen, ist dieser Vorgang so, wie wenn eine Eisenmasse innerhalb eines Gebäudes sich befindet und nun vermöge ihrer Affinität den Blitz in das Gebäude hereinzieht. Dasselbe Eisen wirkt aber als Schutz für das Gebäude und lenkt den Blitz ab, wenn es nicht innerhalb des Gebäudes, sondern außerhalb desselben angebracht ist. Wenn wir diese Vorstellungen auf den Tetanus übertragen, bei dem diese Verhältnisse am leichtesten zu überblicken sind, da hier beim Menschen und vielen Tieren alle Symptome von einem einzigen Organ, vom Zentralnervensystem ausgehen, so müßte das Antitoxin gegen das Tetanusgift aus abgestoßenen Rezeptoren des Zentralnervensystems bestehen. Die Wirkung wäre dann so, daß die infolge der Immunisierung in das Blut abgestoßenen überflüssigen Zentralnervensystem-Seitenketten die haptophore Gruppe des Tetanusgiftes, sobald sie dieses im Blute kreisend treffen, verstopfen und damit das Gift verhindern, sich an das lebende Zentralnervensystem zu binden.

In der Tat konnte speziell beim Tetanus für diese Ansicht eine experimentelle Stütze beigebracht werden. A. Wassermann konnte zeigen, daß die normale Zentralnervensystemsubstanz der meisten Tiere, die für Tetanusgift empfänglich sind, in vitro das Tetanusgift fest an sich zu binden vermag und daß eine Mischung von normaler Zentralnervensystemsubstanz und Tetanusgift für Tiere unschädlich ist. Man hat sich vorzustellen, daß hierbei durch Substanzen, die im Zentralnervensystem vorhanden sind, die haptophore Gruppe des Tetanusgiftes gesättigt wird, so daß sie nun nicht an das lebende Zentralnervensystem herangehen kann. Andere Organe, z. B. Leber oder Niere binden das Tetanusgift in vitro nicht; umgekehrt wird beispielsweise das Diphtheriegift, das auch klinisch keine auffallende Verwandtschaft zum Zentralnervensystem zeigt, von der Zentralnervensystemsubstanz nicht neutralisiert. Es handelt sich also bei der Bindung zwischen normaler Zentralnervensystemsubstanz und Tetanusgift tatsächlich um einen spezifischen Vorgang, wie es die Ehrlichsche Theorie fordert. Auch die Tatsache, daß man mit Toxoiden, d. h. mit Giften, welche nur noch die haptophore Gruppe besitzen, die labilere toxophore, sei es spontan beim Älterwerden des Giftes oder durch bestimmte Eingriffe (Erwärmung, Behandlung mit Chemikalien) aber eingebüßt haben, noch sehr gut immunisieren und Antitoxin produzieren kann, spricht für die Richtigkeit der

Ehrlichschen Anschauung, wonach das Wesentlichste für die Antitoxinproduktion die Wirkung der haptophoren Gruppe des Giftes i. e. die spezifische Bindung an gewisse Teile bestimmter Zellen an die sog. Rezeptoren ist. Umgekehrt vermögen, ganz im Einklange mit der Theorie, Gifte, deren haptophore Gruppen vorher durch Antitoxin völlig gesättigt wurden, keine Immunitätsreaktion im Organismus mehr auszulösen, da sie dort infolge Verstopfung ihrer Bindungsgruppen nicht mehr an die Rezeptoren verankert werden können.

Die gleichen spezifischen Bindungsverhältnisse, wie wir sie hier für Toxine und Antitoxine auseinandergesetzt haben, fanden nun Ehrlich und Morgenroth zwischen den Hämolysinen und den zugehörigen Blutzellen. Ehrlich kam auf Grund seiner Seitenkettentheorie zu folgendem Schlusse: Wenn ein Hämolysin die zugehörigen Blutkörperchen in spezifischer Weise zur Auflösung bringt, so muß einer der zur Hämolyse nötigen Faktoren, entweder die Substance sensibilatriee Bordets oder das schon im normalen Serum enthaltene Alexin eine spezifische Bindungsfähigkeit oder Affinität zu den aufzulösenden Blutkörperchen haben. In der Tat ist es Ehrlich und Morgenroth gelungen, experimentell zu zeigen, daß diese Voraussetzung zutreffend ist.

Die genannten Autoren verfügten über ein durch Vorbehandlung eines Ziegenbockes mit Hammelblutkörperchen gewonnenes Immunserum, das also spezifisch hämolytisch für Hammelblutkörperchen war, d. h. es löste in stärkerem Maße als ein normales Ziegenbockserum ausschließlich nur Hammelblutkörperchen. Sie inaktivierten nun dieses Serum durch Erwärmung auf 55°, so daß es nur noch die Substance sensibilatrice enthielt. Versetzten sie dieses inaktivierte Serum mit einer bestimmten, genügend großen Menge Hammelblutkörperchen (hier wie in allen folgenden Versuchen in Form einer 5%igen Aufschwemmung von mehrmals gewaschenen Blutkörperchen in 0,85%iger, also isotonischer Kochsalzlösung) und zentrifugierten sie die Blutkörperchen, nachdem sie dieselben einige Zeit in Kontakt mit dem inaktivierten Serum gelassen hatten, von der Zwischenflüssigkeit ab, so zeigte sich, daß die Hammelblutkörperchen die Substanee sensibilatrice fest an sich gebunden hatten und daß die Flüssigkeit von derselben frei geworden war. Den Nachweis, daß dieses geschehen, führten sie leicht in der Weise, daß sie die zentrifugierte klare Flüssigkeit nun wieder mit entsprechenden Mengen

Hammelblutkörperchen versetzten und zur Reaktivierung eine ausreichende Menge frischen Alexins in Form von normalem Serum hinzufügten. Es blieben dann die neu hinzugefügten roten Blutkörperchen ungelöst, weil eben die Flüssigkeit keine Substance sensibilatriee mehr enthielt. Der Gegenbeweis, daß die Substance sensibilatrice an die abzentrifugierten roten Hammelblutkörperchen gebunden worden war, konnte ebenso leicht geführt werden, indem man das von der Flüssigkeit möglichst befreite abzentrifugierte Blutkörperchensediment in Kochsalzlösung aufschwemmte und nun gleichfalls eine genügende Menge Alexins hinzufügte. Nach zweistündigem Aufenthalt im Thermostaten bei 37° trat vollständige Lösung der abzentrifugierten Blutkörperchen ein. Es war also bei dieser Versuchsanordnung komplette Bindung der Substanee sensibilatriee durch die roten Blutkörperchen eingetreten, derart, daß dieselbe der Zwischenflüssigkeit i. e. dem Serum vollständig entzogen worden war. Daß es sich dabei um eine chemische Bindung und nicht um eine Absorption handelte, ging daraus hervor, daß Blutkörperchen einer anderen Tierart als des Hammels, also beispielsweise die des Kaninchens oder der Ziege, bei derselben Versuchsanordnung keinerlei Anziehungskraft für die Substanee sensibilatriee des Hammelbluthämolysins zeigten.

Die Entscheidung der nächsten Frage, wie sich das Alexin zu den roten Blutkörperchen verhält, wurde durch eine analoge Versuchsanordnung herbeigeführt. Es wurde Hammelblut mit normalem, nicht lösendem Ziegenserum versetzt, dann die Blutkörperchen und die Flüssigkeit durch Zentrifugieren geschieden und nun beide Teile durch Zufügen von Substanee sensibilatriee bzw. von Substanee sensibilatrice und frischen roten Blutkörperchen auf das etwaige Vorhandensein des Alexins geprüft. Dabei zeigte sich, daß die abzentrifugierten roten Blutkörperchen völlig ungelöst blieben, daß sie also ganz im Gegensatz zu ihrem Verhalten gegenüber der Substanee sensibilatriee keine Spur von Alexin an sich zu binden vermochten.

In einer dritten Versuchsreihe untersuchten Ehrlich und Morgenroth, wie sich die Beziehungen der roten Blutkörperchen zu der Substanee sensibilatriee und dem Alexin gestalten, wenn beide Substanzen nicht wie in den zwei vorhergehenden Versuchen getrennt, sondern gleichzeitig vorhanden sind. Die Versuchsanordnung für dieses dritte Experiment war dadurch kompliziert, daß das

spezifisch hämolytische, komplementhaltige Serum die zugehörigen roten Blutkörperchen sehr rasch auflöste und dadurch die Abzentrifugierung derselben nach dem Bindungskontakt unmöglich machte. Die Autoren umgingen diese Schwierigkeit dadurch, daß sie die Hämolysinblutkörperchen-Mischung bei niederer Temperatur hielten. Sie konnten feststellen, daß bei 0° die Lösung der roten Blutkörperchen durch das Hämolysin nicht zustande kam. Zentrifugierten sie nun ein mehrere Stunden bei einer Temperatur von 0—3° gehaltenes Gemisch von spezifisch hämolytischem Serum und Hammelblut, und untersuchten sie sowohl die Zwischenflüssigkeit = Serum als auch das abzentrifugierte Blutkörperchensediment in der oben angegebenen Weise, so konnten sie ohne weiteres konstatieren, daß sich die roten Blutkörperchen bei dieser niederen Temperatur nur mit der Substance sensibilatrice beladen hatten, während das gleichzeitig vorhandene Alexin quantitativ in der Zwischenflüssigkeit zurückgeblieben war. — Übrigens ließen sich die gleichen Verhältnisse auch bei höheren Temperaturen wenigstens im Prinzip demonstrieren. Bei diesen Temperaturen tritt, wie schon erwähnt, sehr rasch (nach ca. $^1/_4$ Stunde) Lösung ein und es konnten daher die roten Blutkörperchen mit dem hämolytischen Serum nur bis zu ca. 10 Minuten, zwecks Bindung, in Kontakt gelassen werden. Der Versuch wurde also derart angestellt, daß wiederum eine gewisse Menge hämolytischen Serums mit Hammelblutkörperchen versetzt, die Mischung bis zu 10 Minuten bei einer Temperatur von 37—40° gehalten wurde und endlich Zwischenflüssigkeit und Blutkörperchen durch Zentrifugieren getrennt wurden. Der Ausgang war der, daß der Bodensatz mit Kochsalzlösung versetzt, Lösungserscheinungen mittleren Grades zeigte. Diese Lösung wurde vollständig, wenn man der Aufschwemmung der abzentrifugierten Blutkörperchen in Kochsalzlösung etwas neues, normales Serum hinzufügte. Die durch das Zentrifugieren gewonnene Zwischenflüssigkeit löste neu hinzugefügte Hammelblutkörperchen nicht, löste sie dagegen vollständig, wenn man etwas neue Substance sensibilatrice hinzusetzte.

Die Deutung der letzten hier wiedergegebenen, grundlegenden Versuchsreihe bietet keine Schwierigkeit. Es geht aus derselben hervor, daß die Substance sensibilatrice einerseits eine Bindungsgruppe mit maximaler, bereits in der Kälte vorhandener Avidität zum Blutkörperchen, andererseits eine solche mit geringerer, erst bei

höheren Temperaturen in Wirksamkeit tretender Avidität für das Alexin besitzt. Statt des Ausdruckes Substance sensibilatrice führte Ehrlich für diesen Körper zuerst den Namen Immunkörper und späterhin Ambozeptor ein, welch letzteren wir für die Folge als den meist gebräuchlichen beibehalten wollen [1]).

Im Gegensatz zu dieser spezifischen Bindungsfähigkeit, seitens der roten Blutkörperchen für den Ambozeptor, vermögen die Erythrozyten das Alexin nicht an sich zu binden, wie aus der obigen zweiten Versuchsreihe hervorgeht. Diese Substanz des normalen Serums hat also keine bindende Gruppe, die an dem Blutkörperchen direkt angreifen kann. Sie wirkt, wie die letzte Versuchsreihe zeigt, auf das Blutkörperchen nur durch Vermittlung des Ambozeptors, der also, wie eben schon einmal gesagt, zwei bindende Gruppen besitzen muß, nämlich eine, die sich mit dem roten Blutkörperchen und eine zweite, die sich mit dem Alexin verbindet. Die bindende Gruppe, welche am Blutkörperchen angreift, besitzt, wie ebenfalls schon erwähnt, eine weit höhere Avidität als diejenige, welche die Verbindung mit dem Alexin herstellt. Es geht dies aus den beiden letzten Ehrlich-Morgenrothschen Versuchsreihen hervor, aus denen sich ergibt, daß bei niederen Temperaturen, sofern Ambozeptor und Alexin gleichzeitig vorhanden sind, nur der erstere an das rote Blutkörperchen verankert wird, während das Alexin in Lösung bleibt. Bei höheren Temperaturen tritt dann auch die Affinität der zweiten bindenden Gruppe des Ambozeptors in Erscheinung, indem hier die roten Blutkörperchen nicht nur die gesamte Ambozeptormenge, sondern schon nach kurzer Zeit der gegenseitigen Einwirkung auch das Alexin, wenigstens zum Teil mit niederreißen. Wir können dies aus dem zuletzt mitgeteilten Versuch entnehmen, bei welchem, da das abzentrifugierte, in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Blutkörperchensediment sich ohne weiteren Zusatz zum Teil löste, beide zur Lösung nötigen Komponenten, Ambozeptor und Alexin, im Bodensatz vorhanden sein mußten. Da aber die vollständige Lösung erst dann eintrat, wenn noch frisches Alexin zugefügt wurde, so liefert uns dieser Versuch einen klaren Beweis dafür, daß während dieser kurzen Einwirkungszeit (10 Minuten) wohl eine für die vollständige Lösung genügend

[1]) Andere Bezeichnungen für die gleiche Substanz sind: Philozytase, Substance fixatrice (Metchnikoff), Kopula (Müller), Desmon (London), Präparator (Gruber), Hilfskörper (Buchner), Zwischenkörper (Ehrlich und Morgenroth).

große Ambozeptormenge von den Blutkörperchen gebunden worden war, aber nur ein Teil des zur völligen Lösung nötigen Alexins. — Statt des Namens Alexin führte Ehrlich von nun an die Bezeichnung Komplement ein, um damit auszudrücken, daß dieser Körper die Wirkung des Ambozeptors erst ergänzt[1]).

Die Rolle des Ambozeptors bei dem Vorgang der Hämolyse besteht also nach Ehrlich darin sich einerseits durch seine sog. zytophile Gruppe mit dem Blutkörperchen, andererseits durch seine komplementophile Gruppe mit dem Komplement zu verankern, und so dessen verdauende Wirkung auf den Erythrozyten zu übertragen, da dieses ohne Vermittlung des Ambozeptors keine Avidität zum roten Blutkörperchen hat. Der Ambozeptor konzentriert demnach mittels seiner beiden bindenden Gruppen das im normalen Serum überall zerstreut vorhandene Komplement auf die aufzulösenden korpuskulären Elemente.

Aus den bisherigen Versuchen geht ferner hervor, daß der Träger der Spezifität in den hämolytischen Immunseris, und, wie hier gleich bemerkt sein soll, auch in den bakteriziden Immunseris ausschließlich der Ambozeptor ist. Dieser hat eine spezifisch auf die Zelle, mit welcher das Tier vorbehandelt worden war, abgestimmte Bindungsgruppe (zytophile Gruppe), so daß beispielsweise die Bindungsgruppe eines Ambozeptors, der durch Vorbehandlung mit Kaninchenblutkörperchen gewonnen wurde, ausschließlich nur wieder zu gewissen Teilen der roten Blutkörperchen des Kaninchens einpaßt, ein Ambozeptor, der durch Vorbehandlung mit Hühnerblut gewonnen wurde, nur zu den Erythrozyten dieses Tieres spezifisch paßt, ein anderer, der durch Vorbehandlung eines Tieres mit Choleravibrionen erzeugt wurde, nur wieder von dieser Bakterienart spezifisch verankert werden kann.

Die in vorstehendem mitgeteilten Tatsachen lassen deutlich erkennen, daß zwischen dem Ambozeptor und den roten Blutkörperchen analoge spezifische Bindungsverhältnisse bestehen, wie wir sie bei den Toxinen und Antitoxinen gesehen haben. Es kann demnach die Seitenkettentheorie nicht nur für die Erklärung der Produktion der Antitoxine Verwendung finden, sondern auch, wie dies Ehrlich

---

[1]) Andere gleichbedeutende Ausdrücke für die gleiche Substanz sind: Addiment (Ehrlich und Morgenroth), Zytase (Metchnikoff).

getan hat, für das Verständnis der Entstehung der hämolytischen, bakteriziden und anderer Immunkörper nutzbar gemacht werden. Die Theorie fordert, daß der Antikörper eine Gruppe besitzt, welche in die spezifisch bindende, in die haptophore Gruppe des zur Immunisierung verwendeten Ausgangskörpers einpaßt. Wenn wir also beispielsweise durch Injektion von roten Kaninchenblutkörperchen bei einem Tier ein spezifisches Hämolysin für Kaninchenerythrozyten erzeugen, so müssen bestimmte Gruppen dieses hämolytischen Immunserums eine spezifische Affinität zu dem Immunisierungsmaterial, in unserem Falle zu den Kaninchenblutkörperchen, besitzen. Daß dies in der Tat für die hämolytischen Ambozeptoren und in Analogie hierzu auch für die bakteriziden zutrifft, konnten wir aus den oben mitgeteilten Versuchen ersehen. Wir haben uns also auf Grund der Seitenkettentheorie vorzustellen, daß bei der Vorbehandlung eines Tieres mit roten Blutkörperchen, die haptophoren Gruppen derselben bestimmte Zellrezeptoren besetzen und dadurch eine Neubildung von Seitenketten und eine Abstoßung derselben ins Serum bedingen, in welchem wir sie als hämolytischen Ambozeptor nachweisen können. Ehrlich hat dies in Form eines allgemeinen, für die Immunisierung geltenden Gesetzes folgendermaßen zum Ausdruck gebracht: Wenn irgend eine Substanz, sei es Toxin, Ferment oder Bestandteil einer Bakterienzelle, einer tierischen Zelle oder einer tierischen Flüssigkeit die Fähigkeit hat, sich mit Seitenketten i. e. Rezeptoren des lebenden Protoplasmas vermittels einpassender haptophorer Gruppen zu verbinden, so ist dadurch die Möglichkeit für die Abstoßung dieser Rezeptoren ins Blut und damit für die Bildung des betreffenden Antikörpers gegeben.

Spezifische Antikörper im Serum lassen sich also durch Immunisierung nur mit solchen Substanzen erzielen, welche haptophore Gruppen besitzen und demnach eine feste Bindung mit einem bestimmten Teile des lebenden Protoplasmas, dem Rezeptor einzugehen vermögen. Da dies die Alkaloide, z. B. Morphium, Strychnin usw. nicht tun, sondern ihre Wirkung nach Ehrlich vielmehr auf einer lockeren Bindung oder einer Art starrer Lösung mit den Organen beruht, so konnten gegen diese bisher auch keine Antikörper im Blutserum erzielt werden. Auf Grund dieser Anschauung kommt Ehrlich zu dem Schlusse, daß alle bei der Immunisierung auftretenden und mitwirkenden Substanzen, also auch Ambozeptor und

Komplement in bestimmten chemischen Aviditätsbeziehungen zueinander stehen und daß sie, um zusammenwirken zu können, nach stereochemischer Auffassung zueinander einpassen müssen. Wir bezeichnen Substanzen, die zur spezifischen Antikörperbildung geeignet sind heute als Antigene.

Nach dem was wir eingangs über die ersten Bordetschen Versuche und über die Vorstellung, die sich Bordet von der Art der Wirkung der im Immunserum vorhandenen beiden Substanzen macht, mitteilten, ist nun der Unterschied zwischen den Ansichten von Ehrlich und Bordet ersichtlich. Bordet nimmt an, daß der Ambozeptor (Substance sensibilatrice) nach Art einer Beize auf das Blutkörperchen oder auf das Bakterium wirke, so daß dann dieselben unter dem Einfluß dieser Beize direkt für das Komplement (Alexin) empfindlich werden, d. h. aufgelöst werden können. Nach Ehrlich dagegen verläuft dieser Vorgang nicht nach Analogie von Färbungsprozessen, sondern nach den Gesetzen der festen chemischen Bindung und zwar in der Art, daß zwischen Komplement und Blutkörperchen resp. Bakterienzelle direkt überhaupt keine Beziehungen bestehen. Vielmehr wirkt nach Ehrlich das Komplement immer erst durch Vermittlung der beiden bindenden Gruppen des Ambozeptors, der zytophilen, die am Blutkörperchen und der komplementophilen, die am Komplement angreift. Beide Forscher haben zur Stütze ihrer Ansicht eine Reihe von sehr geistreich angelegten Experimenten angestellt, die indessen, als zu sehr spezialistisch an dieser Stelle nicht in extenso mitgeteilt werden können.

II. Die Hämolysine des normalen Blutserums.

Betrachten wir nun zunächst die Wirkung der normalen Sera gegenüber den Erythrozyten fremder Tierarten, sowie gegenüber Bakterien etwas näher. Wir haben eingangs erfahren, daß die Fähigkeit gewisser normaler Sera bestimmte Blutkörperchenarten aufzulösen, schon frühzeitig beobachtet worden war. Dieser normalen globuliziden Eigenschaft der Sera entspricht als vollkommenes Analogon die von Fodor, Nutall, Nissen und besonders Buchner späterhin beschriebene bakterizide Eigenschaft des frischen normalen Blutserums, d. h. die Fähigkeit desselben, beträchtliche Mengen vieler Bakterien-

arten abzutöten. Buchner hat diese Eigenschaft des Blutserums eingehend studiert. Nach ihm wird sowohl die bakterizide als auch die globulizide Funktion des normalen Blutserums von einer einheitlichen, sehr labilen Substanz hervorgebracht, die er als Alexin bezeichnete.

Ehrlich und Morgenroth legten sich nun auf Grund ihrer Befunde bei den Immunseris die Frage vor, ob die Lösung der roten Blutkörperchen durch die normalen Sera in der Tat nur durch eine einheitliche Substanz im Sinne Buchners erfolge, oder ob auch hier, wie bei den auf immunisatorischem Wege gewonnenen, spezifisch hämolytischen Seris die kombinierte Wirkung zweier Körper vorliege. Zur Lösung dieser Frage stellten sie Versuche mit normalem Hundeserum an. Dieses Serum löste in frischem Zustande Meerschweinchenblutkörperchen. Wurde es durch Erwärmen auf 55° inaktiviert, so blieb die Lösung aus. Um nun zu beweisen, daß auch in diesem normalen Hundeserum nach der Inaktivierung noch eine reaktivierbare zweite Substanz vorhanden sei nach Art des Ambozeptors im Immunserum, mußte es den Forschern gelingen, das inaktivierte normale Hundeserum wieder zu reaktivieren. Dies bot insofern Schwierigkeiten, als sie zur Reaktivierung natürlich nicht wieder normales Hundeserum anwenden durften, da dieses ja schon an und für sich die Meerschweinchenblutkörperchen löste. Die Autoren konnten diese Schwierigkeit dadurch ausschalten, daß sie Serum eines anderen Tieres als Komplement verwendeten. Sie gingen dabei von der Ansicht aus, daß zufälligerweise das Komplement eines anderen Tieres auf den im normalen Hundeserum vermuteten reaktivierbaren zweiten Körper einpassen könnte. In der Tat fanden sie, daß diese Voraussetzung für das im normalen Meerschweinchenserum vorhandene Komplement zutreffend war. Setzten sie also zu dem inaktivierten normalen Hundeserum ca. 2 ccm normalen Meerschweinchenserums zu, so trat nun Reaktivierung des Hundeserums ein und die Meerschweinchenblutkörperchen wurden vollständig gelöst. Diese Tatsache kann nur so erklärt werden, daß in dem Meerschweinchenserum ein Komplement vorhanden ist, das zufällig auf die eine der bindenden Gruppen des vom Hunde stammenden normalen reaktivierbaren Ambozeptors paßt und diesen daher aktiviert. Die Kombination Meerschweinchenblut, inaktives normales Hundeserum und reaktivierendes normales Meerschweinchenserum ist um so be-

weisender für das Vorhandensein eines im normalen Hundeserum enthaltenen Ambozeptors, als ja das Meerschweinchenserum die Meerschweinchenblutkörperchen am besten konservieren müßte und daher die durch dasselbe hervorgebrachte Auflösung sicher durch die Mitwirkung einer im Hundeserum vorhandenen Substanz erfolgt sein muß[1]).

Eine zweite Möglichkeit, den Beweis für die komplexe Konstitution der Normalhämolysine zu erbringen, ist in dem bereits geschilderten Kältetrennungsversuch gegeben, der auch bereits von Ehrlich und Morgenroth für diesen speziellen Zweck in Verwendung gebracht wurde. Wir erinnern uns nach dem oben Gesagten, daß bei niederen Temperaturen (0—3°) nur der Immunambozeptor, nicht aber das Komplement von den Blutkörperchen gebunden wird, und daß dieses eigentümliche Verhalten auf einer im Vergleich zur komplementophilen Gruppe stärkeren Avidität der zytophilen Gruppe des Immunambozeptors beruht. Unter der Voraussetzung, daß auch die zytophile Gruppe des Normalambozeptors im Gegensatz zur komplementophilen Gruppe eine schon in der Kälte zutage tretende Avidität zur Zelle besitzt, müßte sich diese Methode auch für die Trennung der beiden Komponenten des Normalserums eignen. Diese Voraussetzung ist nun nicht — und hieraus erwuchsen diesem Beweise für die komplexe Konstitution der Normalhämolysine Schwierigkeiten — für jedes Normalserum zutreffend. Es besteht die Möglichkeit, und dürfte diese Möglichkeit gerade bei den Normalambozeptoren des öfteren zur Tatsache werden, daß beide Gruppen mit gleichstarker Avidität ausgestattet sind, oder daß die komplementophile Gruppe, die zytophile sogar an Reaktionsenergie übertrifft. Ehrlich und Sachs haben außerdem spezielle Fälle beschrieben, bei welchen der Ambozeptor für sich allein überhaupt nicht mit der Zelle in Reaktion trat, sondern erst dann, wenn er sich mit dem Kom-

[1]) Derartige Kombinationen, bei denen also das Komplement des Tieres, von dem die roten Blutkörperchen stammen, auf einen von einem fremden Tiere stammenden Normalambozeptor einpaßt, so daß sich unter dem Einflusse dieses letzteren die Blutkörperchen dann in ihrem eigenen Serum lösen, haben Ehrlich und Morgenroth noch mehrere gefunden, z. B. Meerschweinchenblut, inaktives Kalbsserum, Meerschweinchenserum; Hammelblut, inaktives Kaninchenserum, Hammelserum; Ziegenblut, inaktives Kaninchenserum, Ziegenserum; Meerschweinchenblut, inaktives Hammelserum, Moerschweinchenserum.

plement vereinigt hatte. In allen diesen Fällen ist, wie leicht ersichtlich, eine Trennung von Ambozeptor und Komplement in der Kälte nicht durchführbar. Trotzdem ist bei zahlreichen normalen Seris, so z. B. bei der Kombination: normales Ziegenserum und Meerschweinchenblutkörperchen, auch mit Hilfe dieses Verfahrens die Zerlegung in ihre beide Komponenten gelungen. Wir wollen die Ausführung des Versuches hier ganz kurz noch einmal wiedergeben. Man läßt normales Ziegenserum auf die empfindlichen Meerschweinchenblutkörperchen für 1—2 Stunden, bei einer Temperatur von 0—3° einwirken, zentrifugiert und bestimmt die Lösungsfähigkeit des Abgusses für normales Meerschweinchenblut bei 37°. Man wird finden, daß dieselbe mehr oder weniger verloren gegangen ist. Erst nach Zusatz von normalem, inaktiviertem Ziegenserum wird sie wieder in vollem Umfange hergestellt. Das heißt also: bei 0° ist die eine Substanz des im normalen Ziegenserum enthaltenen Hämolysins i. e. der Ambozeptor an die roten Blutkörperchen des Meerschweinchens gebunden und mit diesen beim Zentrifugieren aus der Serumflüssigkeit entfernt worden, während der andere Bestandteil, das Komplement im Serum zurückblieb.

Durch derartige Versuche ist mit absoluter Sicherheit bewiesen, daß auch die hämolytische Wirkung der normalen Sera ebenso wie diejenige der Immunsera durch die Wirksamkeit zweier Substanzen bedingt wird, einer Substanz, welche wir als Normalambozeptor bezeichnen wollen (von Ehrlich und Morgenroth zum Unterschied von der im Immunserum enthaltenen Zwischenkörper genannt), und weiterhin einer zweiten Substanz, dem Komplement. Nur für das Hämolysin des normalen Aalserums ließ sich bis jetzt die komplexe Konstitution nicht erweisen.

Man findet nun weiterhin sehr häufig normale Sera, welche imstande sind, nicht nur eine fremde Blutkörperchenart, sondern mehrere aufzulösen. So löst, wie eingangs schon erwähnt, normales Ziegenserum nicht nur die roten Blutkörperchen des Meerschweinchens, sondern auch die des Kaninchens. Es fragt sich nun, ob dieses Lösungsvermögen des normalen Ziegenserums gegenüber dem Meerschweinchen- und Kaninchenblut darauf beruht, daß in dem normalen Serum nebeneinander mehrere Normalambozeptoren sich befinden, von denen einer auf Meerschweinchen-, ein anderer auf Kaninchenblutkörperchen einpaßt. In der Tat konnten Ehrlich und Morgen-

roth dies durch elektive Bindung jedes der beiden Normalambozeptoren an seine zugehörige Blutkörperchenart nachweisen. Versetzen sie nämlich inaktives normales Ziegenserum mit Kaninchenblut, zentrifugierten dieses sodann nach einiger Zeit der Bindung ab und fügten nun zu der vom Sediment abgegossenen, klaren Flüssigkeit entweder:

1. frische Kaninchenblutkörperchen, sowie reaktivierendes, komplementhaltiges Pferdeserum, welches an und für sich weder Kaninchenblutkörperchen noch Meerschweinchenblutkörperchen löst,

oder aber

2. Meerschweinchenblutkörperchen und wieder etwas frisches Pferdeserum

und zu dem abgeschleuderten Kaninchenblutkörperchensediment

3. etwas frisches Pferdeserum,

so zeigte Röhrchen 1 keine Spur von Hämolyse, während bei Röhrchen 2 und 3 vollkommene Lösung eintrat. Damit war bewiesen, daß in der Tat in diesem Serum ein spezifischer Ambozeptor für Kaninchenblut vorhanden war, der quantitativ an diese Zellen gebunden und beim Zentrifugieren mit ihnen ausgeschleudert worden war, während ein anderer für Meerschweinchenblut quantitativ in der Flüssigkeit zurückgeblieben war.

Ja, die beiden Forscher konnten weiterhin sogar zeigen, daß die Vielheit der im normalen Serum vorhandenen, bei der Hämolyse in Betracht kommenden Substanzen noch größer sei, indem nach ihren Experimenten den beiden nachgewiesenen Ambozeptoren je ein besonderes Komplement entspricht. Sie konnten dies durch Filtration des Serums mittels Pukallfilters beweisen. Das für den Kaninchenblutambozeptor passende Komplement wurde bei der Filtration zum großen Teil zurückgehalten, während das für den Meerschweinchenblutambozeptor passende quantitativ durchgegangen war.

Während also nach Buchner bei der Auflösung von Kaninchen- und Meerschweinchenblutkörperchen durch normales Ziegenserum nur eine einzige, einheitliche wirksame Substanz, das Alexin, in Frage kommen soll, treten nach den Ehrlich-Morgenrothschen Untersuchungen bei diesem Vorgange vier Substanzen in Tätigkeit, zwei Ambozeptoren und zwei zugehörige Komplemente.

Ja, die große Vielheit von wirksamen Substanzen im normalen Serum ist damit noch nicht erschöpft. Denn nach den Ehrlich-

Morgenrothschen Versuchen kommt es nicht allzu selten vor, daß selbst der auf eine bestimmte Blutkörperchenart passende Normalambozeptor nicht einheitlich ist, sondern sich wiederum aus verschiedenen Ambozeptoren zusammensetzt, die wohl alle auf dasselbe Blutkörperchen passen, aber sich durch ihr Verhalten zu verschiedenen Komplementen unterscheiden. Ehrlich steht also auf einem sehr plurimistischen Standpunkt betreffs der im normalen Serum vorhandenen für die Hämolyse in Betracht kommenden Substanzen.

Fragen wir uns nun, worauf der Unterschied eines spezifischen Immunserums gegenüber einem normalen Serum beruht, so wäre dies folgender. Während das normale Serum, wie wir sehen, die verschiedensten an Menge allerdings sehr geringen Ambozeptoren und im Verhältnis zu diesen reichlich Komplement enthält, ist im Immunserum eine bestimmte Art von Ambozeptoren, nämlich diejenige, welche die spezifische Bindungsgruppe zu der für die Immunisierung benutzte Zellenart besitzt, einseitig vermehrt. Das Komplement erfährt, wie von Dungern, Bordet, Ehrlich und Morgenroth, sowie A. Wassermann zeigten, durch den Immunisierungsprozeß keinerlei Vermehrung. Die Veränderung im Serum bei der Immunisierung bezieht sich ausschließlich auf den Ambozeptor. Es kann auf diese Art und Weise der Fall eintreten, daß weit mehr Ambozeptor in einem Serum vorhanden ist als Komplement zu seiner vollständigen Sättigung zur Verfügung steht, so daß also wenn wir einem solchen Tiere Serum entnehmen, wir noch freien, ungesättigten Ambozeptor im Serum finden. Ein solches Serum wird dann seine volle Wirksamkeit erst entfalten können, wenn wir alle seine Ambozeptoreinheiten kompletttiert haben, d. h. wenn wir noch eine bestimmte Menge normalen Serums hinzugefügt haben. Behandeln wir z. B. ein Kaninchen mit Ochsenblutkörperchen vor, so erhalten wir ein für Ochsenblut hämolytisches Serum. Frisch der Ader entnommen genügt von diesem Serum beispielsweise 0,05 ccm, um 5 ccm einer 5%igen Ochsenblutkörperchenaufschwemmung vollständig zu lösen. Setzen wir nun aber zu diesem hämolytischen Serum noch etwas normales Kaninchenserum hinzu, so genügt jetzt bereits 0,005 ccm, um dieselbe Menge Ochsenblutkörperchenaufschwemmung in Lösung zu bringen. Durch den Zusatz des an und für sich nicht lösenden Kaninchenserums erfährt also die Wirksamkeit des Immunserums eine Steigerung, indem eben die überschüssigen Ambozeptor-

einheiten erst jetzt sich komplettieren können. — Die im Vergleich zum normalen Serum gesteigerte Wirkung des Immunserums gegenüber einer bestimmten Zellenart beruht also darauf, daß der durch den Immunisierungsprozeß einseitig vermehrte und in großen Quantitäten im Serum vorhandene Ambozeptor das Komplement auf diejenige Zelle, zu welcher er spezifische Affinität besitzt, d. h. also auf die Zelle, mit welcher die Vorbehandlung ausgeführt wurde, in erhöhtem Maße konzentriert. Wenn also z. B. 2 ccm normalen Meerschweinchenserums 5 ccm einer 5%igen defibrinierten Kaninchenblutkörperchenaufschwemmung lösen und wir finden nach der Vorbehandlung eines Meerschweinchens mit Kaninchenblut, daß nunmehr bereits 0,05 ccm Serum des vorbehandelten Meerschweinchens genügt, um die gleiche Menge Kaninchenblut zu lösen, so liegt dies daran, daß sich durch die Vorbehandlung der Ambozeptor vervierzigfacht hat. Es kann daher das Komplement, das durch die Vorbehandlung nicht vermehrt wurde, mittels vierzigfacher Bindungsmittel auf die Kaninchenblutkörperchen wirken, aber ausschließlich nur auf diese und daher die spezifisch erhöhte Wirksamkeit. Bei bakteriziden Immunseris beträgt diese infolge der Vorbehandlung eintretende Erhöhung der auflösenden Wirkung, gegenüber einer Bakterienart oft das Hunderttausendfache im Vergleich zum normalen Serum. — Für die praktische Therapie der Infektionskrankheiten mittels spezifisch bakterizider Sera folgt hieraus, daß wir mit der Injektion von Immunserum, stets nur die eine zur Abtötung und Auflösung der Bakterien nötige Komponente, den Ambozeptor, vermehrt zuführen, nicht aber die zweite, das Komplement. Es setzt also diese Sachlage voraus, daß ein zu Heilzwecken verwendetes, spezifisch bakterizides Serum in dem zu heilenden Organismus das zu seiner Komplettierung und Wirksamkeit nötige und nach der Ehrlichschen Anschauung einpassende Komplement vorfindet. Da indessen bei gewissen Infektionen das nötige Komplement nicht stets genügend in dem zu heilenden Organismus vorhanden ist, hat A. Wassermann den Vorschlag gemacht, zu versuchen die Heilwirkung mancher bakterizider Sera beim Menschen dadurch zu steigern, daß man mit denselben gleichzeitig bestimmte normale Tiersera zwecks Komplementzufuhr injiziert.

III. Isolysine und Autolysine.

Während die bisher besprochenen Versuche über Immunhämolysine alle ihren Ausgang davon nahmen, daß eine Tierart mit den Blutkörperchen einer fremden Tierspezies vorbehandelt und auf diese Weise hämolytische Immunambozeptoren erzeugt wurden, sollen die in folgendem mitgeteilten Experimente Rechenschaft über die Frage ablegen, wie der Organismus auf die Injektion von Blutkörperchen seiner eigenen Spezies antwortet.

Ehrlich und Morgenroth fanden, daß die Blutflüssigkeit einer Ziege, der mit einem Male große Mengen Ziegenblutes injiziert werden, lösende Eigenschaften für das Blut mancher anderer, wenn auch nicht aller Ziegen gewinnt. Die hierbei wirksamen Substanzen, bezeichnen wir als Isolysine. Isolysine sind also solche Stoffe, welche das Blut anderer Individuen der gleichen Spezies aufzulösen vermögen. Dagegen sind Autolysine solche Stoffe, welche die Blutkörperchen des eigenen Individuums zur Auflösung bringen. Autolysine sind bisher experimentell nur in einem einzigen Fall von Ehrlich und Morgenroth erzielt worden.

Prüft man nun mit einem bestimmten Ziegenisolysin das Blut einer größeren Anzahl von Ziegen, so findet man darunter einzelne, deren Blut sehr leicht von diesem Isolysin gelöst wird, andere, bei denen es dagegen nur sehr wenig beeinflußt wird und wieder andere, gegen die das gleiche Isolysin völlig unwirksam ist. Mit Hilfe eines Blutes, das vollständig gelöst wird, läßt sich unter Anwendung der oben auseinandergesetzten Ehrlich-Morgenrothschen Versuchsanordnung zeigen, daß die Isolysine ebenso wie andere Hämolysine aus einem Ambozeptor und einem dem normalen Serum angehörenden Komplement bestehen.

Bei den Versuchen von Ehrlich und Morgenroth, bei welchen an 13 Ziegen 13 Isolysine dargestellt wurden, ergab sich nun das überraschende Resultat, daß alle diese Isolysine untereinander verschieden sind. So löste das isohämolytische Serum z. B. einer Ziege die Blutkörperchen von Ziege a und b, ein zweites Serum die von c und d, ein drittes wieder die von a und d, aber nicht die von c usw. Aus diesen Versuchen ergibt sich als klinisch sehr interessante Tatsache eine bisher ungeahnte individuelle Verschiedenheit der Zellen ein und derselben Spezies, indem das Blutkörperchen

der Spezies a biologisch etwas anders gebaut sein muß, als dasjenige der Spezies e usf.

Damit Isolysine entstehen, scheint eine ein- oder mehrmalige starke und plötzliche Überschwemmung des Organismus mit Zellprodukten der eigenen Spezies erforderlich zu sein, ein Ictus immunisatorius, wie Ehrlich sich ausdrückt. A. Wassermann konnte wenigstens bei lange Zeit fortgesetzter Behandlung von Kaninchen und Hunden mit Blutgiften wie hämolytischen Seris, Toluylendiamin, Morchelgift usw. das Auftreten von Isolysinen nicht beobachten, trotzdem bei diesen Versuchen nach jeder Injektion eine beträchtliche Zerstörung von Erythrozyten und eine Resorption der Zerfallsprodukte seitens der Tiere auftrat. Die allmähliche und selbst wiederholte Resorption von nicht allzu großen Mengen zerfallener Blutkörperchen führt demnach infolge von Regulationseinrichtungen nicht zu Isolysinen, hierzu ist vielmehr eine plötzliche Überschwemmung des Organismus mit großen Mengen dieser Zellen respektive deren Produkten nötig.

Die Tatsache, daß nach Injektion großer Mengen von Zellenmaterial der gleichen Spezies wohl Isolysine aber fast niemals Autolysine auftreten, gab Ehrlich und Morgenroth Veranlassung anzunehmen, daß der Organismus über ganz bestimmte Regulationsvorrichtungen verfügen müsse, welche das für den Träger naturgemäß sehr verderbliche Auftreten von autolytischen Substanzen infolge der Resorption des eigenen Zellmaterials verhüten. Es ist ohne weiteres klar, daß beispielsweise bei der Resorption mächtiger Blutergüsse beim Menschen unter Umständen Autolysine für die eigenen Blutkörperchen des betreffenden Individuums entstehen könnten, wenn solche Regulationsapparate nicht vorhanden wären. Gengou, ein Schüler Metchnikoffs, glaubt nun experimentell nachgewiesen zu haben, daß dieser verderbliche Vorgang dadurch verhindert wird, daß sich gleichzeitig ein Autoantiimmunkörper bildet, der sofort die Wirkung der entstehenden Autolysine aufhebt.

IV. Ambozeptoren.

Wenden wir uns nun der Frage nach den näheren Verhältnissen des Ambozeptors zu, d. h. desjenigen Bestandteiles eines Normal- oder Immunserums, dem die Aufgabe zukommt, die Wirkung des Komplements auf das empfindliche Substrat, sei dies eine Bakterien-

zelle oder gelöstes Bakterieneiweiß, eine tierische Zelle oder gelöstes tierisches Eiweiß zu übermitteln, so hätten wir uns zunächst mit seinem Verhalten gegen höhere Temperaturen eingehender zu beschäftigen. Wir haben oben erfahren, daß der Ambozeptor eine halbstündige Erwärmung auf 56° ohne Schädigung verträgt und daß man dieses Verhalten als Unterscheidungsmerkmal gegen das Komplement geltend machen wollte. Es ist im allgemeinen für die Ambozeptoren zutreffend, daß sie eine recht erhebliche Thermostabilität besitzen. Indessen hat sich im Verlaufe der Forschung gezeigt, daß es auch gewisse Ambozeptoren gibt, welche bei Temperaturen von 55—60° bereits eine Schädigung erleiden. In dieser Hinsicht wären vor allem die Ambozeptoren des Normalserums zu nennen, die sich sehr oft gegen Erhitzung als weniger widerstandsfähig erweisen, als die Immunambozeptoren. So werden nach Sachs, Morgenroth, E. Neißer und Friedemann, Moreschi, sowie Lazar die Ambozeptoren des normalen Hunde-, Hammel-, Ziegen- und Pferdeserums für Meerschweinchenblutkörperchen, sowie die des normalen Menschenserums für Kaninchenblutkörperchen bereits bei Temperaturen über 50—51°, die isolytischen Ambozeptoren des Menschenserums bei Temperaturen über 45—48°, und endlich die hämolytischen Ambozeptoren des Froschserums schon bei Temperaturen über 42—45° geschädigt. Nach Michaelis und Fleischmann entwickelt sich bei der Vorbehandlung eines Tieres mit Organ-(Leber-)Zellen ebenso wie nach der Injektion von Blutkörperchen ein Ambozeptor, der für die Organzellen aber auch für die roten Blutkörperchen des betreffenden Tieres, von welchem das Organ stammt, spezifisch bindend ist. Es entsteht somit durch die Vorbehandlung mit Organzellen ein Hämolysin. Wir werden auf die Erklärung dieser Tatsache weiter unten noch des näheren zu sprechen kommen. An dieser Stelle interessiert uns nur der Umstand, daß derart durch Vorbehandlung mit Organzellen gewonnene Immunambozeptoren eine größere Thermolabilität, als die durch Blutinjektion erzeugten hämolytischen Ambozeptoren besitzen sollen.

Ergibt sich schon hieraus ein gewisser Unterschied zwischen den Ambozeptoren des Normalserums und des Immunserums, so können weitere derartige Differenzen, die aber wie hier besonders hervorgehoben sein möge, keineswegs prinzipieller Natur sind, in der Avidität der beiden bindenden Gruppen der Normal- bzw. Immun-

ambozeptoren gefunden werden. Während die Immunambozeptoren nicht nur bei höheren Temperaturen, sondern auch bei 0° von den zugehörigen roten Blutkörperchen gebunden werden, somit eine erhebliche Avidität für die Zellrezeptoren besitzen, die nach den Untersuchungen Müllers mit dem Grad der Immunisierung noch zu steigen scheint, zeigen die Normalambozeptoren des öfteren eine weit geringere zytophile Avidität, die oft nur der Avidität der komplementophilen Gruppe gleichkommt, beziehungsweise von ihr sogar übertroffen wird, so daß, wie wir bereits erfahren haben, bei derartigen Seris eine Zerlegung des Hämolysins in seine beiden Komponenten mit Hilfe des Kältetrennungsverfahrens nicht möglich ist. Andererseits dürfte den Normalambozeptoren in der Regel eine stärkere Avidität der komplementophilen Gruppe als den Immunambozeptoren zukommen. In derartigen Fällen kann dann gerade das umgekehrte Verhalten als dasjenige, welches wir bisher kennen gelernt haben, beobachtet werden, es kann sich der Ambozeptor wohl mit dem Komplement verbinden, er verankert sich jedoch nicht mit der Zelle, sofern er mit derselben für sich allein in Kontakt gebracht wird. Erst durch die Verbindung seiner komplementophilen Gruppe mit dem Komplement erfährt nun auch seine zytophile Gruppe eine derartige Steigerung ihrer Avidität, daß sie mit der Zelle in Reaktion tritt. In diesen Fällen wird also eine Beladung der empfindlichen Blutkörperchen mit dem Ambozeptor allein, wie wir sie bei den Immunambozeptoren kennen gelernt haben, eine Sensibilisierung derselben, um die Bezeichnung Bordets für diesen Vorgang hier zu gebrauchen, nicht möglich sein. Derartige Fälle sind von Ehrlich und Sachs, sowie von Sachs, Sachs und Bauer beschrieben worden. Brachten diese Forscher z. B. Meerschweinchenblutkörperchen mit normalem, inaktiviertem Rinderserum zusammen und zentrifugierten sie nach längerem Aufenthalt der Mischung bei 37° die Blutkörperchen ab, so blieb das Sediment bei Zusatz von frischem Pferdeserum als Komplement ungelöst, während der Abguß nach dem Versetzen mit Meerschweinchenblutkörperchen und frischem Pferdeserum Hämolyse bewirkte. Es war also der in dem inaktivierten Rinderserum enthaltene Normalambozeptor nicht von den empfindlichen roten Blutkörperchen des Meerschweinchens gebunden worden, solange er diesen Zellen für sich allein gegenüberstand, er wurde jedoch gegenüber den Zellrezeptoren reaktionsfähig, wenn ihm die

Möglichkeit geboten wurde, sich vorher oder gleichzeitig mit Komplement zu beladen.

Hinsichtlich der Frage, inwieweit die Bindung des Ambozeptors von der Temperatur abhängig ist, wurde schon oben bei Mitteilung der grundlegenden Versuche von Ehrlich und Morgenroth darauf hingewiesen, daß dieselbe wenigstens bei den Immunambozeptoren in der Regel schon bei 0° vor sich geht. Immerhin aber wird unter dem Einfluß höherer Temperaturen wie bei allen chemischen Reaktionen, so auch hier im allgemeinen die Bindungsenergie gesteigert und der Bindungsvorgang beschleunigt. Eine Ausnahme von dieser Regel bilden indessen die interessanten Befunde, welche Donath und Landsteiner bei den Seris von Patienten mit paroxysmaler Hämoglobinurie, jener eigentümlichen Erkrankung, bei der es anfallsweise, namentlich unter der Einwirkung von Kälte zu Hämoglobinämie und zur Ausscheidung von Blutfarbstoff durch den Harn kommt, erhoben haben. Donath und Landsteiner konnten nachweisen, daß in derartigen Seris ein Ambozeptor gegen die eigenen Blutkörperchen der Kranken enthalten ist, der jedoch bei Körper- und Zimmertemperatur nicht, sondern nur bei niederen Temperaturen, bei 0—10° von den zugehörigen Zellen gebunden wird. Kühlt man das Blut dieser Kranken sofort nach dem Aderlaß auf eine Temperatur von 0—10° ab, und bringt es sodann in den Brutschrank von 37°, so tritt Auflösung desselben ein, während es bei sofortiger Einbringung in den Brutschrank unverändert bleibt. Die genauere Analyse dieser Vorgänge, die hier nicht ausführlich wiedergegeben werden kann, führte die Autoren zu dem Schlusse, daß in dem Serum der Hämoglobinuriker im Gegensatz zum normalen menschlichen Serum, wo er sich nicht findet, ein Ambozeptor enthalten ist, welcher von den Blutkörperchen der Kranken und ganz ebenso von den Blutzellen gesunder Personen bei Abkühlung aufgenommen wird, und der unter dem Einfluß von Komplement bei nachfolgender Erwärmung die Erythrozyten zur Auflösung bringt. Ein ähnliches Hämolysin wurde von den beiden Forschern beim Menschen, außerdem nur einige Male bei Patienten mit progressiver Paralyse gefunden. Dagegen ist es ihnen gelungen, auch in normalen Kaninchenseris gelegentlich autolytische Ambozeptoren nachzuweisen, die nur in der Kälte gebunden wurden und durch Meerschweinchenserum komplettierbar waren.

Im Anschluß an die oben ausführlich besprochenen grundlegenden

Versuche über die Bindung des Ambozeptors an die Zelle, bleibt uns hier noch die Behandlung der Frage übrig, in welcher Menge der Ambozeptor von den roten Blutkörperchen gebunden werden kann. Aus Experimenten von Bordet sowie von Ehrlich und Morgenroth geht hervor, daß der Ambozeptor in recht verschieden großen Mengen verankert werden kann. So binden manche Blutkörperchen bisweilen nur gerade diejenigen Mengen von Ambozeptoren, welche zu ihrer vollständigen Lösung notwendig sind, andere aber sind imstande, sich so sehr mit Ambozeptoren zu überladen, daß sie das Hundertfache der zu ihrer Lösung nötigen Menge aufnehmen. Wir nennen diejenige minimale Ambozeptorenmenge, welche bei optimalem Komplementzusatz eine bestimmte Menge roter Blutkörperchen gerade noch vollständig aufzulösen vermag, nach Morgenroth und Sachs „Ambozeptoreinheit". Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß eine bestimmte Ambozeptormenge bei Verwendung von verschiedenen Komplementen (von verschiedenen Tieren) oder bei Verwendung verschiedener Mengen ein und desselben Komplementes verschieden stark wirksam ist; die Wirksamkeit ist um so größer, je größer die Komplementmenge ist.

Die Bindung des Immunambozeptors an die zugehörigen Blutkörperchen ist eine derart feste, daß er nach Morgenroth selbst durch mehrmaliges Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung den Blutkörperchen, welche ihn einmal verankert haben, nicht wieder entzogen werden kann. Nichtsdestoweniger scheint unter gewissen Bedingungen eine Reversibilität der Bindung zwischen Zelle und Ambozeptor möglich zu sein, wie dies Versuche von Morgenroth und solche von Muir, sowie von Landsteiner und Reich bzw. Tsuda zeigen. Fügt man zu roten Blutkörperchen, die sich mit einem Multiplum der Ambozeptoreinheit beladen haben und welche man mehrmals mit immer wieder erneuter physiologischer Kochsalzlösung sorgfältig gewaschen hat, so daß sie zum Schlusse in einem vollständig von nachweisbaren Ambozeptorspuren freien Medium enthalten sind, frische Blutkörperchen derselben Art, so treten nach einer gewissen Zeit die im Überschuß gebundenen Ambozeptoren auf letztere über, so daß nach Zufügung geeigneter Komplementmengen komplette Lösung des gesamten Gemisches eintritt. Morgenroth versetzte z. B. 20 ccm einer 5 %igen serumfreien Aufschwemmung von Ochsenblutkörperchen mit 4,0 ccm inaktivierten Serums eines mit

Ochsenblut vorbehandelten Kaninchens. Die komplett lösende Dosis des Immunserums für 1 ccm 5 %igen Ochsenblutes bei Zusatz von 0,1 Meerschweinchenserum als Komplement betrug 0,0015 ccm, die zugesetzte Ambozeptormenge entsprach also 130 Ambozeptoreinheiten. Das Gemisch blieb unter häufigem Umschütteln eine Stunde bei 38°, hierauf wurden die Blutkörperchen abzentrifugiert, dreimal mit je 40 ccm Kochsalzlösung gewaschen und wieder auf das Volumen der ursprünglichen Aufschwemmung gebracht. Die zuletzt abgegossene Waschflüssigkeit war frei von Ambozeptor. Fügte man zu 1 ccm der so gewonnenen Blutaufschwemmung weiter 1 ccm einer frischen 5 %igen Aufschwemmung von Ochsenblutkörperchen, brachte dieses Gemisch für eine Stunde in das Wasserbad von 40° und fügte dann 0,2 ccm Meerschweinchenserum zu, so trat nach weiteren 15 Minuten komplette Lösung der gesamten Blutmenge ein. Es hatten also im Laufe einer Stunde bei 40° die neu hinzugefügten Blutkörperchen mindestens die zu ihrer Lösung ausreichende Ambozeptormenge aufgenommen. Der Versuch verlief analog, auch wenn die Blutkörperchen mit nur dem 60—3 fachen Multiplum der Ambozeptoreinheit vorbehandelt worden waren. Sogar bei 0° fand dieser Vorgang statt, wenn auch erheblich langsamer. Morgenroth erklärt sich dieses Phänomen durch die Annahme, daß die Zwischenflüssigkeit, in welcher die ambozeptorbeladenen Blutkörperchen aufgeschwemmt sind, nicht absolut frei von Ambozeptoren ist, sondern von diesen noch so minimale Mengen enthält, daß sie dem Nachweis, welcher ja immer eine gewisse Konzentration voraussetzt, sich vollkommen entziehen. Sind nun aber bei dieser Versuchsanordnung die neu zugesetzten Blutkörperchen imstande, die minimalen Spuren von Ambozeptoren, welche in der Zwischenflüssigkeit vorhanden sind, zu binden, so treten nach den Gesetzen des chemischen Gleichgewichtes von neuem minimale Ambozeptormengen in die Flüssigkeit über, die wiederum von den Blutkörperchen gebunden werden, bis im Verlaufe der Zeit die frischen Blutkörperchen sich immer mehr und mehr mit Ambozeptor beladen haben. Die Morgenrothschen Befunde konnten von Muir vollauf bestätigt werden. Tsuda berichtet, daß durch Erhitzen ambozeptorbeladener, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmter Blutkörperchen auf 42° die hämolytischen Ambozeptoren wenigstens zum Teil wieder abgespalten werden. Dabei soll die Abspaltung von Immunambozeptoren weit weniger leicht erfolgen,

als die von Normalambozeptoren. Zu ähnlichen Resultaten waren vor Tsuda bereits Landsteiner und Reich gelangt.

Während Bordet, Metschnikoff, Besredka annahmen, daß ein bestimmter Ambozeptor eine einheitliche Substanz sei, stehen Ehrlich und Morgenroth auf Grund ihrer Experimente, ebenso wie bei den Komplementen auch hier auf einem plurimistischen Standpunkt, indem sie sagen, daß jeder Ambozeptor sich aus einer Anzahl von Partialambozeptoren aufbaue. Sie stützen sich dabei hinsichtlich der Immunambozeptoren (daß für die Normalambozeptoren Ehrlich im wesentlichen analogen Anschauungen huldigt, haben wir bereits oben erfahren) auf folgende Experimente.

Immunisierten sie ein Kaninchen mit Ochsenblut, so erhielten sie ein hämolytisches Serum, das nicht nur allein für Ochsenblut, sondern auch für Ziegen- und Hammelblut lösend wirkte; immunisierten sie ein Kaninchen mit Ziegenblut, so erhielten sie ein Serum, das zugleich lösend war für Ochsenblut. Es mußten also nach der Ehrlichschen Auffassung die Ochsenblutkörperchen gewisse Rezeptoren besitzen, welche auch in gleicher Weise den Ziegenblutkörperchen zukommen. Daraus geht hervor, daß im einzelnen Blutkörperchen mehrere oder sogar viele Gruppen vorhanden sind, von denen jede einzelne, wenn sie einen passenden Rezeptor im tierischen Organismus findet, einen Ambozeptor auslöst. Es setzt sich demnach nach Ehrlich und Morgenroth der Ambozeptor eines hämolytischen Serums aus der Summe der Partialambozeptoren zusammen, welche sich entsprechend den einzelnen Rezeptoren der zur Vorbehandlung verwendeten Blutkörperchen bilden. Nun ist natürlich bei dieser Sachlage der Fall denkbar, daß nicht alle Bindungsgruppen einer Zelle, sei es einer Blutzelle oder einer Bakterienzelle, ihre passenden Rezeptoren in jedem tierischen Organismus finden, und daß infolgedessen nicht alle durch die Anzahl der Gruppen möglichen Partialambozeptoren in jedem Tiere gleichmäßig gebildet werden. Es können sich vielmehr in einem Tier andere Rezeptorengruppen finden wie bei einem zweiten Tiere, und es können auf diese Weise in ersterem andere Partialambozeptoren entstehen als in letzterem. Damit ist also die Erklärung gegeben, weshalb der Ambozeptor derselben Blutkörperchen- oder Bakterienart etwas verschieden ist, je nach der Art der Partialambozeptoren, aus denen er sich zusammensetzt, je nach den verschiedenen Tierarten, die wir zur Vorbehandlung wählen. Diese

Differenzierung bezieht sich auf die zytophile Gruppe des Ambozeptors. Aber auch hinsichtlich der komplementophilen Gruppe muß nach Ehrlich eine weitere Gliederung angenommen werden. Nach diesem Forscher besitzt der Ambozeptor mehrere verschiedene komplementophile Gruppen, von welchen eine das zur Wirkung gelangende Komplement, das dominante Komplement bindet, während die anderen die nicht dominanten Komplemente binden. Der Ambozeptor ist also in dieser Hinsicht ein Polyzeptor. Es soll auf diese Verhältnisse weiter unten noch des näheren eingegangen werden, weshalb hier die einfache Registrierung genügen möge.

Derartige experimentelle Beispiele, daß ein Ambozeptor, den wir durch die Vorbehandlung mit einer Zellenart erhalten, nicht stets eine einheitliche Substanz ist, sondern sich aus mehreren Partialambozeptoren zusammensetzt, besitzen wir außer den schon angeführten noch andere. So wirkt nach Marshall ein durch Injektion von Menschenblut gewonnenes Hämolysin auch auf Affenblut, und umgekehrt, ein durch Injektion von Affenblut gewonnenes auch auf Menschenblut. von Dungern hat gezeigt, daß nach der Vorbehandlung mit Flimmerepithelien und Milch vom Rinde ein Ambozeptor entsteht, der nicht nur allein auf die Flimmerepithelien, sondern auch auf die roten Blutkörperchen des Rindes wirkt. Wir müssen also annehmen, daß die Flimmerepithelien und die roten Blutkörperchen des Rindes zum Teil gemeinsame haptophore Gruppen besitzen. Ebenso läßt sich nach von Dungern durch Injektion von Milch, und nach Metchnikoff und Moxter durch Injektion von Spermatozoen ein Ambozeptor gewinnen, der auch auf die entsprechenden roten Blutkörperchen wirkt. Hierher gehören auch die bereits oben erwähnten Versuche von Michaelis und Fleischmann, bei welchen durch Injektion von Leberzellen hämolytische Ambozeptoren erzeugt wurden. Es ist demnach die Spezifität eines durch Vorbehandlung von Tieren mittels einer Zellenart erhaltenen Ambozeptors keine derartig absolute, daß sie sich ausschließlich nur auf die Zelle beschränkt, welche zur Vorbehandlung gedient hatte, sondern sie erstreckt sich zum Teil auch auf solche Zellen, welche bestimmte haptophore Gruppen mit der zur Vorbehandlung gewählten Zellenart gemeinschaftlich haben.

Was nun die Frage angeht, welcher Bestandteil der roten Blutkörperchen es ist, der zur Bildung des hämolytischen Ambozeptors Veranlassung gibt, so ist dies nach den Untersuchungen von Bordet

und von Dungern das Stroma der Erythrozyten. Das Stroma ist dementsprechend auch derjenige Bestandteil, der den Ambozeptor an sich bindet. Nach Nolf soll indessen auch der Zelleninhalt des roten Blutkörperchens zur Bildung des Ambozeptors beitragen.

Der Ort, wo sich im Organismus der Ambozeptor bildet, wo also die Bestandteile der zur Vorbehandlung verwendeten Zellen nach der Seitenkettentheorie ihre Rezeptoren finden, ist für die hämolytischen Ambozeptoren noch nicht sicher bekannt. Von den bakteriziden Ambozeptoren des Cholera- und Typhusserums wissen wir indessen nach den Untersuchungen von Pfeiffer und Marx, sowie A. Wassermann, daß sie sich vor allem im Knochenmark, sowie in der Milz und in den Lymphdrüsen bilden.

In Kürze möchten wir noch der Modifikationen des Ambozeptors gedenken, die dadurch entstehen können, daß eine der beiden Funktionsgruppen desselben eine Schädigung erleidet. Wird die komplementophile Gruppe funktionsuntüchtig, so sprechen wir von zytophilen Ambozeptoiden, bei Zerstörung der zytophilen Gruppe würde es sich um komplementophile Ambozeptoide handeln. Die zytophilen Ambozeptoide werden sich zwar mit der Zelle verbinden, aber Komplement nicht verankern. Sie werden ferner, wenn sie die Rezeptoren einer Zelle einmal besetzt haben, intakten Ambozeptor an der Verbindung mit den Zellrezeptoren hindern, so daß derartig mit Ambozeptoiden besetzte Blutkörperchen von einem sonst wirksamen Komplementambozeptorgemisch unbeeinflußt bleiben müssen. Moreschi will derartige zytophile Ambozeptoide durch Erhitzen der isolytischen Ambozeptoren des menschlichen Serums gewonnen haben. Die komplementophilen Ambozeptoide, d. h. also Ambozeptoren, deren zytophile Gruppe zerstört ist, können sich wohl mit dem Komplement verbinden, aber die Verbindung mit der Zelle wird ausbleiben. Derartige Ambozeptoide werden antikomplementär wirken, d. h. sie werden in einem komplementhaltigen Serum Komplement absorbieren, ohne es auf die Zelle übertragen zu können und es auf diese Weise von den intakten Ambozeptoren ablenken. Komplementophile Ambozeptoide können nach Wechsberg beim Lagern von Normal- und Immunseris entstehen, nach Levaditi auch bei Erhitzung von Ambozeptoren sich bilden. E. Neißer und Friedemann haben im Serum mancher Urämiekranker beim Erhitzen auf 56° das Entstehen von hämolytischen, komplementophilen Ambozeptoiden erwiesen.

V. Komplemente.

Die Komplemente stellen, wie wir bereits wissen, bei der Hämolyse dasjenige Prinzip dar, welches die sichtbare Wirkung hervorbringt, d. h. die Zelle auflöst, wobei es sich, um an den Erythrozyten heranzukommen, des spezifischen Ambozeptors als Brücke bedienen muß.

Die Komplemente werden als Bestandteile des normalen Organismus nicht nur in der Blutflüssigkeit, sondern auch in fast allen übrigen Körperflüssigkeiten, wenn auch hier gewöhnlich in geringerer Menge als im Serum, angetroffen, so in der Milch, in der Lumbalflüssigkeit und unter pathologischen Verhältnissen auch in Transsudaten und Exsudaten. Nur im Humor aqueus der vorderen Augenkammer, sowie im Exkret der Niere und den Sekreten der übrigen Drüsen können sie nicht nachgewiesen werden.

Im Serum sind die Komplemente bei ein und demselben Individuum und bei den Angehörigen ein und derselben Tierart, unter gewöhnlichen Verhältnissen in der Regel in ziemlich konstanten Mengen enthalten. Nur in den ersten Tagen nach der Geburt besitzt nach Lüdkes und Moros Untersuchungen am Kaninchen bzw. am Menschen und Meerschweinchen das Serum einen relativ geringeren Vorrat an Komplement, als das Serum ausgewachsener Individuen. Ferner geben Gay und Ayer an, daß der Komplementgehalt des Serums bei Frauen durchschnittlich etwas geringer ist als bei Männern.

Während nun aber, wie wir eben gehört haben, die Angehörigen ein und derselben Tierart in der Regel ziemlich gleiche Mengen von Komplement in ihrem Serum enthalten, können wir bei einem Vergleiche der verschiedenen Tierarten untereinander recht erhebliche konstante Unterschiede im Komplementvorrat feststellen. So enthält das Meerschweinchenserum in der Regel reichlich Komplement, weniger die Sera vom Kaninchen und Menschen, die geringste relative Komplementmenge soll das Serum der Maus enthalten. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Blutflüssigkeit nicht ein einheitliches Komplement, sondern wie wir wissen, verschiedene Komplemente enthält. Es ist daher denkbar, daß die Blutflüssigkeit eines Tieres eine größere Menge von dem Komplement A, eine geringere von dem Komplement B enthält, während bei einem anderen Tiere umgekehrt die Menge des Komplementes A geringer sein kann als

die des Komplementes B, die absolute Komplementmenge bei beiden Tieren aber trotzdem annähernd gleich groß ist.

Unter besonderen Umständen aber und bei gewissen Tierarten selbst schon normalerweise finden sich auch bei ein und demselben Individuum nicht unerhebliche zeitliche Schwankungen im Komplementgehalt des Serums, sowohl im Sinne einer Vermehrung, als auch einer Verminderung, bis zu gänzlichem Schwund nachweisbarer Mengen von Komplement. So soll nach Santschenko der Geburtsakt beim menschlichen Weibe mit einem bedeutenden Absturz des Komplementgehaltes einhergehen. Erst am dritten bis siebenten Tage post partum erfährt die Komplementmenge wieder eine Zunahme. Bei akuten Infektionskrankheiten sind nach Moro und Potpeschnigg höhere Komplementwerte zu beobachten, als bei Gesunden und bei nicht fieberhaft Erkrankten. — Manche Tierarten, so nach den Untersuchungen von Morgenroth und Sachs besonders das Pferd, zeigen auch schon unter normalen Verhältnissen im Gegensatz zu dem sehr konstanten Komplementgehalt anderer Gattungen starke Schwankungen im Komplementvorrat ihres Serums, sowohl hinsichtlich des Individuums, als auch bei ein und demselben Individuum in zeitlicher Hinsicht.

Auch auf künstlichem Wege lassen sich durch bestimmte Maßnahmen die Komplemente des Blutserums im lebenden Tierkörper vermehren oder aber vermindern, und zwar letzteres weit leichter als ersteres. Eine Vermehrung des Komplementgehaltes des Blutes wollten Nolf sowie Müller bei Tieren nach Injektion mehr oder weniger indifferenter Stoffe, wie Blutplasma einer anderen Tierart, Bouillon, Aleuronat, Pepton, Hefe, Nuklein, physiologischer Kochsalzlösung, beobachtet haben. Dieselbe konnte indessen nicht bei allen Tieren erzielt werden und ist nicht von längerer Dauer. Eine vorübergehende Zunahme des Komplementes haben ferner Lüdke nach Pilokarpininjektion, Sweet nach Injektion von Phloridzin, Staphylokokken, Terpentinöl, Aleuronataufschwemmung beobachtet. Fassin berichtet über eine Steigerung des Komplementgehaltes, anschließend an Injektionen von Thyreoidin, die bereits 10 Minuten nach der Injektion festzustellen ist, in den ersten 24 Stunden ihr Maximum erreicht, und dann mehr oder weniger schnell (in zirka zwei bis drei Tagen) wieder verschwindet. — Eine künstliche Verminderung der Komplemente im lebenden Tiere wurde von einer ganzen Reihe

von Autoren auf den verschiedensten Wegen erzielt. So berichten Ehrlich und Morgenroth, sowie Lüdke, daß bei Kaninchen, die mit Phosphor vergiftet wurden und bei denen dadurch eine schwere Leberschädigung entstand, das Serum auf der Höhe der Krankheit am zweiten Tage die Fähigkeit verloren hatte Meerschweinchenblutkörperchen aufzulösen, indem das zur Lösung erforderliche Komplement bei diesen kranken Tieren geschwunden war. Weiterhin konnte nach Angaben von Metalnikoff, Simnitzki, Lüdke, Bendivegna und Carini, sowie Abbot und Bergey Komplementverminderung oder Schwund durch Erzeugung chronischer Eiterungen, durch Nahrungsentziehung und endlich durch Alkoholvergiftung erzielt werden. Auch erhöhte Wärmezufuhr (40—45°) soll nach Lüdke eine Abnahme des Serumkomplementes zur Folge haben, doch konnten konstante Resultate bei diesen Versuchen nicht erzielt werden, bei manchen Tieren konnte im Anschluß an die gleiche Behandlung sogar eine Steigerung der Komplementmenge beobachtet werden. Eine geringgradige Abnahme des Komplementgehaltes konnte Lüdke durch wiederholte intravenöse Injektion von Blutgiften, wie tauroeholsaurem Natrium, pikrinsaurem Kalium, Toluylendiamin hervorrufen. Schütze und Scheller injizierten in einer unter Leitung Wassermanns angefertigten Arbeit defibriniertes Ziegenblut in die Blutbahn von Kaninchen, die für diese Blutart in der Regel ein natürliches Hämolysin besitzen, und konnten beobachten, daß bei der Auflösung dieser Blutkörperchen im lebenden Tiere die Komplemente vollständig verbraucht wurden. Das Serum derartiger Tiere löste nunmehr in vitro Blutkörperchen nicht mehr auf und erwies sich auch als unfähig, inaktiviertes hämolytisches Kaninchenserum zu aktivieren. Letzterer Umstand bewies, daß das Verschwinden der globuliziden Wirkung nicht durch Bindung des Ambozeptors sondern durch einen Schwund des Komplementes bedingt war. Dieser Komplementschwund wurde jedoch, wie die Autoren ebenfalls feststellen konnten, sehr rasch wieder ausgeglichen, nach zwei bis vier Stunden waren die Komplemente wieder regeneriert. Von besonderem Interesse und wie wir weiter unten noch sehen werden auch von praktischer Bedeutung sind weiterhin auch die Befunde von Dungerns, wonach Zellen von tierischen Organen bei Injektion in Form von Organemulsionen, im Gegensatz zu den eben mitgeteilten Versuchen, Komplemente in nicht spezifischer Weise zu absorbieren und festzuhalten vermögen.

Die Frage nach dem Ursprung der Komplemente ist auch heute noch nicht als endgültig gelöst zu betrachten. Es stehen sich hier eine Reihe von Anschauungen diametral gegenüber. Nach der einen Anschauung, die besonders von Buchner vertreten wurde, sind die Komplemente Sekretionsprodukte der Leukozyten. Metchnikoff und seine Schüler nehmen insofern einen von dieser Ansicht abweichenden Standpunkt ein, als sie lehren, daß die Komplemente während des Lebens sich nur in den Leukozyten, und zwar die hämolytischen nur in den Makrophagen finden und erst beim Zerfall der weißen Blutkörperchen (Phagolyse) resp. bei der Blutgerinnung frei werden und ins Serum übertreten, somit also ein Absterbeprodukt der Leukozyten darstellen. Andere Autoren hinwiederum wie Pfeiffer, Moxter, Schneider wollen die Leukozyten als Ursprungsort der Komplemente überhaupt nicht gelten lassen. A. Wassermann endlich, sowie Landsteiner und Donath nehmen einen vermittelnden Standpunkt ein. Nach diesen Autoren kommen die Leukozyten wohl als eine Quelle der Komplemente in Betracht, stellen jedoch nicht die einzige dar, indem auch andere Zellen des Körpers zur Komplementproduktion befähigt sein sollen. Für und gegen jede dieser Anschauungen existiert eine Reihe von Untersuchungen. Nur die wichtigsten sollen an dieser Stelle näher besprochen werden.

Die Ansicht von Metchnikoff, daß die Komplemente erst beim Zugrundegehen der Leukozyten in Freiheit gesetzt würden, daß sie also im zirkulierenden Blut des lebenden Körpers überhaupt nicht frei vorkämen, konnte dann als widerlegt gelten, wenn der Nachweis gelang, daß das Blutplasma die gleichen Komplementfunktionen besitzt, wie das nach der Gerinnung gewonnene Serum. Dieser Nachweis ist nun im Gegensatz zu den ursprünglichen Angaben Gengous, nach denen das Plasma keine Komplementwirkung entfalten sollte, einer großen Reihe von Autoren, so Petterson, Hewlett, Falloise, Pfeiffer, Sweet, Ascoli und andern in der Tat gelungen. Besonders hervorgehoben seien an dieser Stelle nur die Versuche von von Dungern, der im Blutplasma von Haifischen, die sich zu derartigen Untersuchungen besonders eignen, da ihr Blut an und für sich flüssig bleibt und erst nach Zusatz von Gewebssäften des gleichen Tieres gerinnt, freie Komplemente nachweisen konnte.

Bei den Versuchen der hier genannten Autoren besteht jedoch immer noch die Möglichkeit, daß bei der Gewinnung des Plasmas

zellige Elemente in größerer oder geringerer Zahl zugrunde gegangen sind. Schneider stellt daher die Forderung auf, bei einem Plasma, welches zu Vergleichen mit der zirkulierenden Blutflüssigkeit herangezogen werden solle, müsse der Nachweis erbracht sein, daß ein Zellzerfall nicht stattgefunden habe. Dieser Nachweis ist nach ihm durch Prüfung des Plasmas auf seinen Gehalt an Anthrakozidin zu führen. Das sog. Anthrakozidin, d. h. milzbrandabtötende Stoffe, entsteht aus den zerfallenden Leukozyten und Blutplättchen. Wird ein Plasma anthrakozidinfrei gefunden, so ist das ein Beweis, daß bei seiner Gewinnung die zelligen Elemente der Blutflüssigkeit intakt geblieben sein müssen. Um ein der Blutflüssigkeit möglichst analoges fibrinfermentfreies Plasma zu gewinnen, ging Schneider in der Weise vor, daß er Blut direkt aus der Arterie, ohne daß es mit den Geweben in Berührung kommen konnte, in ein Röhrchen mit gerinnungshemmender 3 %iger Natriumfluoridlösung fließen ließ und die Mischung kurz zentrifugierte, um die roten und weißen Blutkörperchen rasch abzuscheiden. Das nunmehr über dem Bodensatz befindliche, nur durch Blutplättchen getrübte Plasma wurde vorsichtig abgesogen und aus ihm durch nochmaliges Zentrifugieren auch die Plättchen entfernt. Derart hergestellte Plasmen erwiesen sich als völlig frei von Fibrinferment und Anthrakozidin, konnten demnach keine Zerfallsprodukte von Leukozyten enthalten, wirkten aber trotzdem im gleichen Maße komplettierend wie das zugehörige, durch Gerinnung gewonnene Serum.

Andere Autoren so Rehms, Wolff, Sachs suchten den Beweis für das Vorhandensein freier Komplemente im Serum dadurch zu erbringen, daß sie sich bemühten, die Komplemente direkt im fließenden Blut des lebenden Tierkörpers nachzuweisen. Sie injizierten zu diesem Zwecke den Versuchstieren fremdartige Blutkörperchen in die Blutbahn, welche entweder vorher mit dem entsprechenden Ambozeptor beladen worden waren oder für welche die Versuchstiere Ambozeptoren bereits normalerweise in ihrem Blute enthielten. Eine Auflösung der injizierten Blutkörperchen war natürlich nur dann zu erwarten, wenn sie in der Blutbahn freies Komplement vorfanden. Daß nun eine derartige Auflösung in der Tat stattfindet, zeigte sich in den Versuchen der oben genannten Forscher durch die der Blutkörpercheninjektion folgende Hämoglobinämie und Hämoglobinurie. Gegen diese Versuche wurde indessen von der Metschnikoffschen Schule, namentlich von Levaditi, der Einwand erhoben, daß durch die intravenöse

Injektion fremdartiger Blutkörperchen eine Schädigung der Leukozyten des Versuchstieres, die zur Phagolyse führe, verursacht werde und daß erst hierdurch Komplemente in Freiheit gesetzt würden. Diesen Einwand suchten Gruber und weiter Gruber und Bellei dadurch zu entkräften, daß sie Meerschweinchen ein von Kaninchen gewonnenes Meerschweinchenblutkörperchen lösendes, durch Erhitzen inaktiviertes Serum in die Bauchhöhle injizierten. Wenige Stunden nach der Injektion und Resorption des inaktiven, hämolytischen Serums wurde der Urin stark hämoglobinhaltig und schließlich ging das Tier, dessen rote Blutkörperchen von 5,5 Millionen auf 0,8 Millionen im cmm gesunken waren, an Sauerstoffhunger zugrunde. Da von der Bauchhöhle aus das Hämolysin nur allmählich resorbiert werden und in die Blutbahn übergehen kann, so glaubte sich Gruber zu der Annahme berechtigt, daß eine Schädigung der Blutleukozyten des Versuchstieres ausgeschlossen sei. Wenn trotzdem eine Auflösung der roten Blutkörperchen des Versuchstieres stattfand, so sei das als ein Beweis für im Serum frei zirkulierendes Komplement zu betrachten. Auch bei der gleich zu schildernden Versuchsanordnung von Sachs kann, da zwischen Injektion der roten Blutkörperchen und Lösung derselben ein Zeitintervall von drei bis vier Tagen liegt, eine durch die Einspritzung bedingte Phagolyse als ausgeschlossen gelten. Sachs benutzte für dieses Experiment Kaninchen und eine Blutart, für welche das normale Kaninchenserum in der Regel an und für sich keine Ambozeptoren besitzt, nämlich Rinderblutkörperchen. Injizierte er nun den Kaninchen intravenös Rinderblutkörperchen, so trat nach drei bis vier Tagen eine intensive Hämoglobinämie und Hämoglobinurie ein. Daraus können wir ersehen, daß die injizierten Blutkörperchen zunächst zum größten Teil ungelöst geblieben sein mußten. Die Blutkörpercheninjektion mußte jedoch zur immunisatorischen Bildung von spezifischen Ambozeptoren führen, die nun ihrerseits, sobald sie in genügend starker Konzentration vorhanden waren, was gewöhnlich am dritten oder vierten Tage der Fall ist, und sofern sie freies Komplement in der Blutbahn vorfanden, die noch erhaltenen, injizierten Erythrozyten plötzlich zur Auflösung bringen mußten. Also auch hieraus kann auf das Vorhandensein freier Komplemente im zirkulierenden Blute geschlossen werden. Einen weiteren Beleg für die Annahme, daß auch im lebenden Organismus, im nicht geronnenen zirkulierenden Blut bei unversehrter Gefäßwand eine

Komplementwirkung stattfinden kann, möchten Donath und Landsteiner in der Blutlösung beim Hämoglobinurieanfall erblicken.

Nach alledem können wir heute wohl als gesichert annehmen, daß sich die Komplemente frei in der Blutflüssigkeit finden und nicht erst extravasal bei der Gerinnung gebildet werden. Unentschieden ist jedoch auch heute noch die Frage, ob sie ausschließlich von den Leukozyten gebildet werden, oder ob hierfür auch andere Zellen und Organe in Betracht kommen. Auf Grund der Vielheit der Komplemente muß man nach A. Wassermann wohl annehmen, daß die Leukozyten nicht die einzige Quelle für alle im Serum vorkommenden Komplemente sein können. Es hat indessen auch nicht an Stimmen gefehlt, welche die Leukozyten als Komplementquelle überhaupt nicht gelten lassen wollen. Der einfachste Weg zur Entscheidung der Frage, ob die Leukozyten für die Komplementbildung in Betracht kommen oder nicht, schien in dem Versuch gegeben, die Komplemente auf künstlichem Wege direkt aus den Leukozyten bzw. aus leukozytenreichen Organen zu gewinnen. Landsteiner, sowie Lambotte und Stiennon ist es nicht gelungen, in Leukozytenextrakten Komplemente nachzuweisen. Gruber brachte im Reagenzglas ambozeptorbeladene Blutkörperchen mit Leukozyten zusammen und konstatierte, daß eine Hämolyse der extrazellulär gelegenen Blutkörperchen hierbei nicht stattfindet. Er schloß daraus, daß die hämolytischen Komplemente nicht von den Leukozyten sezerniert werden können. Neufeld konnte sogar feststellen, daß der Zusatz von Leukozyten zu einem Gemisch von Ambozeptor, Blutkörperchen und Komplement die Wirksamkeit des letzteren verlangsamte. Man muß also annehmen, worauf vor Neufeld schon Hoke auf Grund seiner Versuche hingewiesen hat, daß die Leukozyten nicht nur nicht Komplement sezernieren, sondern dasselbe ebenso wie andere Organzellen binden. Neufeld behauptet weiter, daß auch im Inneren der Leukozyten wirksame Komplemente nicht enthalten sein könnten. Zu diesem Schlusse führte ihn die direkte mikroskopische Beobachtung des Verdauungsvorganges phagozytierter, ambozeptorbeladener roter Blutkörperchen im Inneren von lebenden Leukozyten. Danach sind die extrazelluläre Auflösung roter Blutkörperchen durch Ambozeptor und Komplement und die intrazelluläre Verdauung zwei gänzlich verschiedene Vorgänge. Die intrazelluläre Lösung geht im Gegensatz zur extrazellulären sehr langsam vor sich.

Während bei der extrazellulären Hämolyse nur das Hämoglobin aus den Blutkörperchen austritt und in Lösung geht, während die Stromata ungelöst zurückbleiben, kommt es bei der intrazellulären Verdauung zunächst zu einer Verklumpung der roten Blutkörperchen zu hämoglobinhaltigen Schollen und schließlich zu einer restlosen Auflösung derselben. Die Leukozyten enthalten nach Neufeld demnach überhaupt kein wirksames Komplement, können daher solches auch weder sezernieren, noch bei der Gerinnung an das Serum abgeben. — Ebensowenig, wie aus den Leukozyten selbst ließen sich Komplemente aus leukozytenreichen Organen künstlich gewinnen. Zwar ist es Metchnikoff und Tarassewitsch gelungen, in Extrakten aus makrophagenreichen Organen (nach Metchnikoff sollen die hämolytischen Komplemente aus den Makrophagen = mononukleären Leukozyten stammen, daher die Bezeichnung Makrozytase für dieselben) Hämolysine nachzuweisen. Die Untersuchungen von Korschun und Morgenroth, die von zahlreichen Autoren bestätigt werden konnten, zeigten jedoch, daß diese Organhämolysine nicht identisch mit denen des Blutserums sind. Erstere sind im Gegensatz zu letzteren nicht komplexer Natur, kochbeständig, alkahollöslich und nicht befähigt zur Antikörperbildung. — Kurz erwähnt seien hier zum Schlusse noch die Angaben von Simnitzki, Falloise und Dubois, denen zufolge zwischen der Zahl der Leukozyten und dem Gehalt eines Serums an Komplement direkte Beziehungen nicht bestehen. So konnte weder bei künstlich hervorgerufener Leukopenie eine Abnahme, noch auch bei Hyperleukozytose eine Zunahme der komplettierenden bzw. der hämolytischen oder bakteriziden Fähigkeiten der betreffenden Sera beobachtet werden.

Noch weniger geklärt, wie die Frage nach dem Ursprung der Komplemente ist die Frage nach der Natur derselben. Um Fermente im engeren Sinne dürfte es sich schon deshalb nicht handeln, weil die Komplemente bei ihrer Wirksamkeit verbraucht werden. Noguchi sowie von Liebermann sind auf Grund ihrer Versuche zu der Anschauung gelangt, daß die Komplemente des Blutserums Verbindungen von Seifen und Eiweißkörpern seien. Sie stützen sich dabei auf eine Reihe von Analogien, die zwischen künstlichen Seifen-Eiweißgemischen und den natürlichen Komplementen bestehen. Die Ansicht dieser beiden Forscher ist jedoch nicht unwidersprochen geblieben. Eine größere Reihe von Arbeiten, auf die hier nicht näher

eingegangen werden soll, machen es wahrscheinlich, daß sie nicht zutreffend ist.

Wie wir wissen, sind wir imstande, durch den Immunisierungsprozeß mit den allerverschiedensten Substanzen und Zellen die mannigfaltigsten spezifischen Ambozeptoren im Serum eines Tieres auftreten zu lassen, also z. B. bei einem Kaninchen spezifische Ambozeptoren gegen die Erythrozyten des Meerschweinchens, der Ziege, des Huhnes usw., ferner spezifische bakterizide Ambozeptoren gegenüber den Cholerabazillen, Typhusbazillen usw. und noch eine gewisse Reihe anderer spezifischer Antikörper. Unter diesen Umständen drängt sich die Frage auf, ob für alle diese verschiedenen Immunsubstanzen, die zu ihrer Wirkung insgesamt der Ergänzung durch ein im normalen Serum enthaltenes Komplement bedürfen, ein einziges Komplement vorhanden ist, ob also ein und dasselbe Komplement des Kaninchens ebensowohl auf alle bakteriziden wie auf alle hämolytischen Ambozeptoren, die wir durch Immunisierung beim Kaninchen erzielen können, paßt. Wie wir bereits oben bei Besprechung der Normalhämolysine erfahren haben, verneinen Ehrlich und Morgenroth diese Frage, während Buchner und Bordet ein einheitliches Komplement annehmen zu müssen glaubten. A. Wassermann steht auf Grund seiner Experimente auf dem Ehrlichschen Standpunkt, daß der Organismus über eine Vielheit von Komplementen verfüge, und hält es zum mindesten für ganz sicher erwiesen, daß die für die bakteriziden Ambozeptoren passenden Komplemente verschieden seien von denjenigen, welche die hämolytischen Ambozeptoren aktivieren. Diese Ansicht teilt auch Metchnikoff, der zwischen einer Makrozytase, d. h. einem hämolytischen Komplement, welches aus den Makrophagen, den mononukleären Leukozyten stammen soll, und einer Mikrozytase, d. h. einem bakteriziden Komplement, welches in den Mikrophagen, den polynukleären Leukozyten gebildet wird, unterscheidet. Der Streit dürfte nunmehr im Sinne Ehrlichs und Morgenroths entschieden sein. Wir wollen deshalb auf die zahlreichen, zum Teil recht komplizierten Experimente, welche sowohl die Ehrlichsche wie die Bordetsche Schule als Stütze für die widersprechenden Ansichten der beiden Forscher beigebracht hat, nicht näher eingehen. Es sei nur kurz erwähnt, daß die Trennung verschiedener Komplemente in ein und demselben Serum außer mit dem Ehrlich-Morgenrothschen Filtrationsversuch, mit welchem

sie auch Neißer und Döring bei menschlichem Serum, sowie Lüdke gelang, sich auch noch auf andere Weise bewerkstelligen ließ. So ist es geglückt, durch thermische und chemische (Alkali), sowie fermentative (Papainverdauung) Einflüsse einzelne Komplementwirkungen in einem Serum zu zerstören, während andere desselben Serums erhalten blieben. Auch durch spezifische Bindung mit Hilfe ambozeptorbeladener Blutkörperchen, sowie mit Hilfe von Partialantikomplementen (von Marshall und Morgenroth in einer menschlichen Aszitesflüssigkeit zufällig aufgefunden) ist es in gewissen Fällen möglich geworden in ein und demselben Serum verschiedene Komplemente zu differenzieren. Endlich wäre noch zu erwähnen, daß einzelne Komplementwirkungen des Serums einer bestimmten Tierart individuellen Schwankungen unterworfen sein können, ja, daß sogar das Serum ein und desselben Tieres zu verschiedenen Zeiten Unterschiede in den einzelnen Komplementwirkungen aufweisen kann.

Was nun den Bau der Komplemente anlangt, so haben Ehrlich und Morgenroth auf Grund der Ähnlichkeit, die zwischen der Wirksamkeit der Komplemente und derjenigen der Toxine besteht, angenommen, daß auch das Komplementmolekül aus zwei verschiedenen Gruppen bestehe, und zwar einer haptophoren, die sich mit der ambozeptorbeladenen Blutzelle verbindet, und einer zymotoxischen, welche das eigentlich toxische Prinzip darstellt und bei der ungelösten Zelle die sichtbare Wirkung, die Lösung zustande bringt. Ebenso wie bei den Toxinen sind auch die beiden Gruppen des Komplementes gegen schädigende Einflüsse nicht in gleicher Weise widerstandsfähig, und diesem Umstand verdanken sie ihren Nachweis. Wir wissen, daß komplementhaltige Sera nach längerer Aufbewahrung oder durch Erhitzung auf 55—60° unwirksam werden. Hierbei wird nun aber nicht das Komplementmolekül in toto zerstört, sondern nur die labilere zymatoxische Gruppe, während die widerstandsfähigere haptophore Gruppe erhalten bleibt. Ehrlich und Morgenroth bezeichneten derartige, nur die haptophore Gruppe besitzende Komplemente in Analogie zu den Toxoiden als Komplementoide. Das ursprüngliche, von Ehrlich und Morgenroth ausgeführte Experiment, welches den Nachweis von derartigen Komplementoiden erbringen sollte, der Versuch, Antikomplemente durch Injektion erhitzter, inaktiver Sera zu gewinnen, kann heute nicht mehr als beweiskräftig gelten. Wir besitzen indes einen Beweis für

die Existenz der Komplementoide in dem Phänomen der sogenannten Komplementoidverstopfung. Vermischen wir ein erhitztes, also nach dem was wir bisher gesagt haben, komplementoidhaltiges Serum mit Ambozeptor bzw. mit ambozeptorbeladenen Blutkörperchen, so sollte man erwarten, daß die haptophoren Gruppen der Komplementoide sich mit der komplementophilen Gruppe des Ambozeptors verbinden und so ein späteres Herantreten wirksamen Komplementes an den Ambozeptor verhindern würden, daß es mit anderen Worten zur Komplementoidverstopfung kommt. Dies ist nun in der Regel nicht der Fall. Es könnte ja sonst auch die Reaktivierung eines durch Erhitzung oder durch Ablagern inaktiv gewordenen Serums nie möglich sein. In gewissen Fällen konnte eine Komplementoidverstopfung jedoch sicher nachgewiesen werden. So beschrieben Ehrlich und Sachs eine derartige Beeinträchtigung der Komplementwirkung durch Komplementoide des Meerschweinchenserums bei der Kombination: Meerschweinchenserum, normales, inaktives Hundeserum als Ambozeptor und Meerschweinchenblutkörperchen. Zur Erklärung des Umstandes, daß die Komplementoidwirkung nicht in allen Fällen, in welchen inaktiviertes Serum zur Verwendung gelangt, beobachtet werden kann, nehmen Ehrlich und Morgenroth an, daß bei der Komplementoidbildung in der großen Mehrzahl der Fälle auch die haptophore Gruppe eine gewisse Schädigung erleidet, so daß sie ihre Affinität zum Ambozeptor verliert, und daß nur in gewissen Fällen, bei welchen das Phänomen der Komplementoidverstopfung in Erscheinung tritt, so namentlich bei bestimmten normalen Seris, die Avidität der haptophoren Gruppe gesteigert wird. Auch bei der Inaktivierung der Sera durch Ablagern scheint, nach Angaben von Fuhrmann, die Schädigung der haptophoren Gruppe eine geringere zu sein, als bei der Inaktivierung durch Erhitzung. Auf eine Reihe anderer Beweise für das Vorkommen von Komplementoiden, möchten wir wegen ihres mehr spezialistischen Interesses an dieser Stelle nicht weiter eingehen.

Nachdem wir nunmehr die einzelnen Bestandteile der Hämolysine genauer kennen gelernt haben, können wir uns etwas eingehender mit dem Mechanismus ihrer gegenseitigen Einwirkung befassen. Wir wissen durch die Untersuchungen Ehrlichs, daß die Komplemente selbst keine Beziehungen zu den intakten roten Blutkörperchen besitzen. Das Bindeglied zwischen dem Rezeptor der Zelle und dem

Komplement stellt der Ambozeptor dar. In einem Serum, welches gleichzeitig Ambozeptoren und Komplement enthält, finden sich diese beiden Faktoren zunächst nicht in Form einer festen Verbindung vor, sondern sie sind bei einer Temperatur von 0°, wie der Kältetrennungsversuch beweist, frei nebeneinander vorhanden und bei höheren Temperaturen, wenigstens zum großen Teil ungebunden, da auch bei 40° aus einem Gemisch von Ambozeptor und Komplement durch rote Blutkörperchen in der ersten Zeit nach ihrem Zusatz zunächst vorwiegend nur der Ambozeptor entnommen wird, während ein großer Teil des Komplementes frei in Lösung bleibt. Erst wenn wir in einem solchen Gemisch den roten Blutkörperchen Zeit gelassen haben, sich mittels ihrer Rezeptoren mit der zytophilen Gruppe des Ambozeptors zu verankern, erst dann erfährt wenigstens bei höherer Temperatur die komplementophile Gruppe des Ambozeptors eine derartige Steigerung ihrer Avidität, daß sie nunmehr das Komplement an sich reißt. In einem Gemisch von freien und an die Zelle gebundenen Ambozeptoren muß das Komplement demnach stets an die letzteren gebunden werden.

Die Bindung des Komplements an die ambozeptorbeladene Blutzelle und damit die sichtbare Wirkung, erfolgt nur bei einem gewissen Temperaturoptimum, das ungefähr bei 30—40° liegt. Höhere Temperaturen und ebenso niedrigere verlangsamen die Wirkung, bei 0° bleibt sie ganz aus. Die Komplementwirkung ist ferner abhängig von dem Salzgehalt des Mediums, in welchem sie stattfindet und von der Reaktion desselben, Verhältnisse auf welche wir weiter unten noch mals zurückkommen werden.

Bei der Reaktion zwischen ambozeptorbeladener Blutzelle und Komplement, wird nun nicht nur das im einzelnen Falle zur Wirkung gelangende Komplement — wir wissen, daß im Serum für gewöhnlich eine Vielheit von Komplementen vorhanden ist — nicht nur das dominante Komplement gebunden, sondern das Serum wird, wie uns Untersuchungen von Bordet gezeigt haben, in den meisten Fällen seiner sämtlichen Komplementfunktionen beraubt, auch die nicht dominanten Komplemente werden gebunden. In einzelnen Fällen ist dabei die Bindung der nicht dominanten Komplemente von der vorherigen Verankerung des dominanten abhängig, d. h. wenn man die Verankerung des dominanten Komplementes an die ambozeptorbeladene Blutzelle verhindert, werden auch die übrigen Kom-

plemente nicht gebunden. Umgekehrt kommt es indessen auch vor, daß die nicht dominanten Komplemente schneller gebunden werden, wie das dominante, ja selbst der Fall wurde von Browning beobachtet, daß ein Serum durch ambozeptorbeladene Blutkörperchen seiner Komplemente beraubt wurde, obwohl es für den betreffenden Ambozeptor überhaupt kein dominantes Komplement besaß, und daher die Blutkörperchen, durch welche es inaktiviert wurde, auch nicht zur Auflösung brachte.

Die oben geschilderten Beziehungen zwischen den einzelnen Komponenten der Hämolysine sind nun zunächst nur für die Immunhämolysine zutreffend. Wir haben bereits erfahren, daß die Ambozeptoren des Normalserums sich von den Immunambozeptoren des öfteren durch eine geringere Avidität ihrer zytophilen Gruppe zum Zellrezeptor unterscheiden, so daß bei ihnen die Bindung mit der Zelle nicht zustande kommt. In diesen Fällen ist nun gerade umgekehrt die Avidität der komplementophilen Gruppe eine stärkere, und erst nach der Verbindung von Ambozeptor und Komplement wird die zytophile Avidität eine derart gesteigerte, daß eine Vereinigung des Komplexes Ambozeptor-Komplement mit der Zelle zustande kommt.

Bei der Hämolyse wird Komplement verbraucht. Dieser Komplementverbrauch ist abhängig von der Menge des Ambozeptors in dem Sinne, daß in der Regel um so weniger Komplement zur kompletten Hämolyse einer gegebenen Blutkörperchenmenge nötig ist, je mehr Ambozeptor zur Verfügung steht. Diese schon von von Dungern erkannte Beziehung zwischen Komplement und Ambozeptor wurde von Morgenroth und Sachs genauer studiert. Letztere Autoren konnten feststellen, daß dieses Gesetz wohl für gewisse Ambozeptoren, jedoch nicht für alle zutreffend ist. Während bei einzelnen, so z. B. bei dem von Ziegen gewonnenen Ambozeptor für Hammelblut die Komplementmenge je nach der zur Verfügung stehenden Ambozeptordosis bis auf den 20. Teil verringert werden kann, gibt es andere, bei denen eine Variierung der Komplementmenge nur in weit geringerem Maße möglich ist und endlich solche (Ziegenambozeptor für Rinderblut), bei welchen dieses Abhängigkeitsverhältnis zwischen Komplement- und Ambozeptormenge fehlt.

VI. Antihämolysine.

Unter Antihämolysinen im engeren Sinne verstehen wir auf immunisatorischem Wege hergestellte spezifische Antikörper gegen die Hämolysine, die befähigt sind, die Wirkung der letzteren aufzuheben. Die Wirksamkeit der Hämolysine wird daneben aber auch noch durch die verschiedensten nicht spezifischen Stoffe und Vorgänge aufgehoben, die gleichfalls in diesem Kapitel besprochen werden sollen.

Unabhängig voneinander ist es einerseits Ehrlich und Morgenroth, andererseits Bordet gelungen, spezifische Antihämolysine herzustellen. Das Vorgehen hierbei lehnt sich eng an die bei der Immunisierung gegen Bakteriengifte gewonnenen Erfahrungen an. Ein spezifisches Hämolysin, also beispielsweise ein solches für Kaninchenblutkörperchen, das wir durch Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Kaninchenblut gewonnen haben, ist wie wir bereits erfahren haben, stark toxisch für Kaninchen. In der Menge von 5 ccm Kaninchen intravenös injiziert, tötet es diese Tiere akut, indem es die roten Blutkörperchen intra vitam zur Auflösung bringt. Es verhält sich also ein solches hämolytisches Serum für die betreffende Tierart wie ein Toxin, und man kann ebenso wie gegen dieses auch gegen jenes immunisieren. Man verfährt dabei in der Weise, daß man, um bei dem gewählten Beispiel zu bleiben, Kaninchen, das ihre Blutkörperchen lösende hämolytische Serum zuerst in ganz kleinen Mengen injiziert und dann allmählich steigt, bis man zu Dosen kommt, die für nicht vorbehandelte Kaninchen durchaus tödlich sind. Entzieht man einem derartig mit hämolytischem Serum immunisierten Kaninchen Blut und setzt das hieraus gewonnene Serum zu kaninchenblutlösendem Hämolysin zu, so zeigt sich, daß es die Wirkung des hämolytischen Serums aufzuheben vermag. Es hat sich also ein Antihämolysin gebildet.

Da nun für die Wirkung des Hämolysins zwei verschiedene Komponenten in Betracht kommen, die insgesamt drei verschiedene haptophore Gruppen besitzen, die zytophile und die komplementophile Gruppe des Ambozeptors und ferner die haptophore Gruppe des Komplementes, so ist es auf Grund des Ehrlichschen Gesetzes, daß jede Substanz, welche die Fähigkeit hat, sich mit Rezeptoren des lebenden Protoplasmas vermittels einpassender haptophorer Gruppen

zu verbinden, auch befähigt ist Antikörper zu bilden, theoretisch denkbar, daß jede dieser Gruppen zur Auslösung eines spezifischen Antikörpers führt. Es entsteht demnach die Frage, ob wir es bei unserem Antihämolysin mit einem Antikomplement oder einem Antiambozeptor, und bei diesem wieder mit einem Antikörper gegen die zytophile oder gegen die komplementophile Gruppe zu tun haben. Man hatte auf Grund einer näheren Analyse dieser Substanz zunächst angenommen, daß es sich dabei sowohl um ein Antikomplement als auch um einen Antiambozeptor handle. Die neuere Forschung hat jedoch ergeben, daß die hierbei in Anwendung gelangten Methoden, soweit sie die Existenz eines spezifischen Antikomplementes dartun sollten, heute nicht mehr als beweiskräftig angesehen werden können. Die Frage nach der Möglichkeit der Bildung von spezifischen Antikomplementen ist demnach zurzeit noch nicht endgültig entschieden. Streng will neuerdings durch eine besondere Versuchsanordnung, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, echte Antikomplemente nachgewiesen haben. Dagegen ist die Möglichkeit, Antiambozeptoren auf immunisatorischem Wege zu erzeugen durch Bordet, Müller, Ehrlich und Morgenroth sicher erwiesen. Versuche von Bordet, Ehrlich und Sachs, sowie Muir und Browning haben weiterhin dargetan, daß es sich hierbei um einen Antikörper gegen die komplementophile Gruppe des Ambozeptors handeln muß. Wir beschränken uns hier, da die ganze Frage praktisch weniger wichtig ist, auf die Mitteilung der endgültigen Forschungsergebnisse und möchten im übrigen auf die Originalarbeiten verweisen.

Eines speziellen Falles müssen wir jedoch an dieser Stelle noch gedenken. Friedberger und Moreschi, sowie Friedberger und Bezzola haben beobachtet, daß bei der Immunisierung mit Ambozeptoren, nicht immer Antiambozeptoren, d. h. Stoffe, welche die Ambozeptorwirkung hemmen, entstehen, sondern gelegentlich auch Stoffe, welche dieselbe geradezu beschleunigen und verstärken. Wir müssen uns auch hierbei auf die Mitteilung der Tatsache beschränken und hinsichtlich der Einzelheiten, sowie der Erklärungsmöglichkeit dieses bislang eine Ausnahmestellung einnehmenden Phänomens auf die Originalarbeiten verweisen.

Während die Existenz spezifischer Antikomplemente zurzeit nicht als sicher bewiesen gelten kann, kennen wir eine große Anzahl von

nicht spezifischen Stoffen und Einflüssen, durch welche die Komplementwirkung gehemmt werden kann. Es handelt sich dabei entweder um Stoffe oder Einwirkungen, durch welche die Komplemente zerstört bzw. in gewisser Hinsicht modifiziert werden oder aber um solche, durch welche sie nur eine Hemmung ihrer Funktion erfahren, ohne eigentlich vernichtet zu werden.

Zerstört werden die Komplemente durch die Einwirkung höherer Temperaturen, des Lichtes, sowie von Säuren und Alkalien.

Gegen die Einwirkung der Wärme verhalten sich nicht alle Komplemente vollkommen gleich. Für die meisten Komplemente genügt, wie wir bereits wissen, eine Temperatur von 56° C zur Inaktivierung. Aber ebenso, wie bei den Ambozeptoren solche gefunden wurden, die relativ wenig thermostabil sind, hat man umgekehrt auch bei den Komplementen solche gefunden, die einen geringeren Grad von Thermolabilität aufweisen, als wie die meisten anderen, die also durch eine Temperatur von 56° noch nicht geschädigt werden. So haben Ehrlich und Morgenroth im Serum einiger Ziegen ein Komplement aufgefunden, welches die gewöhnliche Inaktivierungstemperatur von 56° C ohne Schädigung aushielt. Ebenso berichten Bail, Petterson und Remy über thermostabile Komplemente. — Andererseits ist auch eine Reihe von Komplementen bekannt geworden, zu deren Inaktivierung bereits eine Temperatur unter 56° genügt. So zeigen gewisse Komplemente, welche Normalambozeptoren komplettieren, oft eine größere Thermolabilität, als die zu Immunambozeptoren einpassenden Komplemente. Durch einen besonders hohen Grad von Wärmeempfindlichkeit sind nach den Untersuchungen Noguchis, sowie Lazars die Komplemente der Kaltblütersera ausgezeichnet, die schon durch Temperaturen von 45—50° unwirksam gemacht werden. Daß es sich bei der Inaktivierung durch Wärmeeinwirkung nicht immer um eine gänzliche Zerstörung des Komplementes, sondern oft nur um die Zerstörung der haptophoren Gruppe, somit um die Bildung einer unwirksamen Modifikation (Komplementoid) handelt, ist bereits oben eingehend besprochen worden.

Säuren und Alkalien in stärkeren Konzentrationen scheinen nach Ehrlich und Morgenroth, sowie Ehrlich und Sachs die Komplemente zu zerstören, da durch Neutralisierung die Wirksamkeit der Komplemente nicht wiederhergestellt werden kann. Die durch schwächere Säure- bzw. Alkalikonzentrationen bedingte Inaktivie-

rung kann dagegen durch Neutralisation wieder rückgängig gemacht werden.

Die zerstörende Wirkung des Lichtes kann nach Lichtwitz durch Kombination mit dem Einfluß fluoreszierender Stoffe verstärkt werden.

Zerstörend auf die Komplemente wirken ferner nach den Angaben von Kyes und Sachs u. a. der Äther, nach Sachs der Alkohol und nach Ehrlich und Sachs das Papain.

Die Komplementwirkung ist weiter von dem Salzgehalt des Mediums, in welchem sie stattfindet, abhängig. Sowohl Erhöhung der Salzkonzentration über den isotonischen Gehalt, als auch Salzmangel haben eine Zerstörung des Komplementes bzw. eine Hemmung der Komplementwirkung zur Folge. So wirken Kalzium-Barium- und Magnesiumsalze, sowie Natriumzitrat nach Noguchi, von Dungern und Coca, sowie Gengou in stärkeren Konzentrationen hemmend auf die Komplementwirkung. Ebenso wirken andere Salze nicht zerstörend, sondern nur hemmend auf die Funktion der Komplemente, indem sie die Vereinigung von Komplement und Ambozeptor verhindern. Diese Hemmung kann durch Entfernung der Salze, durch Ausfällung oder wie Sachs gezeigt hat, durch einfaches Verdünnen des salzhaltigen Komplementes mit Wasser bis zum isotonischen Salzgehalt wieder aufgehoben werden.

Über die Frage nach der Wirksamkeit der Komplemente in salzfreien bzw. salzarmen Medien hat Ferrata Untersuchungen ausgeführt, die wichtige neue Tatsachen bezüglich der Zusammensetzung der Komplemente zutage förderten und welche deshalb hier etwas eingehender besprochen werden sollen. Ausgehend von der Buchnerschen Beobachtung, daß bakterizide Sera ihre bakterienvernichtende Fähigkeit durch Dialyse oder Verdünnung mit Wasser verlieren, und daß nachträgliches Besalzen die bakterizide Kraft wiederkehren läßt, untersuchte Ferrata das Verhalten der Hämolysine in salzfreien bzw. salzarmen Medien. Er konnte zunächst in Analogie zu den Buchnerschen Resultaten feststellen, daß in salzfreien resp. salzarmen Lösungen, deren Isotonie für die roten Blutkörperchen durch Traubenzucker oder Rohrzucker aufrechterhalten wurde, die Hämolyse durch komplexe Hämolysine (Ambozeptor und Komplement) nicht mehr stattfindet. Er konnte weiter zeigen, daß hierbei wohl der Ambozeptor an die roten Blutkörperchen gebunden

wird, daß aber das Komplement unwirksam bleibt. Diese Unwirksamkeit des Komplementes ist, wie Ferrata erkannt hat, dadurch bedingt, daß es bei der Entfernung der Salze in zwei Komponenten zerfällt. Er dialysierte frisches komplementhaltiges Serum 24 Stunden lang gegen fließendes Wasser. Bei der Dialyse von Serum fällt bekanntlich ein Teil des Serumglobulins in Form eines Niederschlages aus. Trennte nun Ferrata den nach 24 Stunden gebildeten Niederschlag von der überstehenden Flüssigkeit durch Zentrifugieren, und prüfte er sowohl die letztere, nachdem er sie vorher wieder auf den isotonischen Kochsalzgehalt gebracht hatte, als auch den in physiologischer Kochsalzlösung gelösten Niederschlag auf Komplementwirkung gegenüber ambozeptorbeladenen Blutkörperchen, so erwiesen sich beide Flüssigkeiten als wirkungslos, eine Auflösung der roten Blutkörperchen trat nicht ein. Vereinigte er jedoch Niederschlag und überstehende Flüssigkeit unter Salzzusatz bis zum isotonischen Salzgehalt, und ließ sie nun vereint auf ambozeptorbeladene Blutkörperchen einwirken, so wurden dieselben gelöst, die Komplementwirkung war demnach wiederhergestellt. Es muß also das Komplement bei der Dialyse in zwei an und für sich unwirksame Komponenten zerfallen, von denen eine in den Niederschlag des Serumglobulins übergeht, während die andere in Lösung bleibt. Brand hat weiterhin untersucht, in welchen Beziehungen jede der beiden Komponenten zu den ambozeptorbeladenen Blutkörperchen steht und festgestellt, daß nur die im Globulinniederschlag enthaltene Komponente an die ambozeptorbeladene Blutzelle verankert wird, während die in Lösung bleibende nur dann in Wirsamkeit tritt, wenn der im Niederschlag enthaltene Anteil vorher an das ambozeptorbeladene Blutkörperchen verankert ist. Er hat deshalb der einen im Globulinniederschlag enthaltenen Komponente die Bezeichnung Mittelstück beigelegt, während er die andere in Lösung bleibende Endstück benannte. Sowohl Mittelstück wie Endstück sind nach den Befunden Brands thermolabil. Das Mittelstück wird bereits bei 0° an die ambozeptorbeladene Blutzelle gebunden, während das Endstück erst bei höherer Temperatur in Reaktion tritt. Dieser Befund Heckers mußte es möglich erscheinen lassen, daß bei dem sog. Kältetrennungsversuch von Ehrlich und Morgenroth die Trennung des komplexen Hämolysins nicht zwischen Ambozeptor und Komplement, sondern zwischen Mittelstück und Endstück vor sich ginge.

Diesbezügliche Untersuchungen von Sachs und Bolkowska haben in der Tat ergeben, daß rote Blutkörperchen, wenigstens sofern ihnen ein Überschuß von Ambozeptor zur Verfügung steht, bei 0° sich nicht nur mit diesem, sondern auch mit dem Mittelstück des Komplementes verbinden. Mit einem Überschuß von Ambozeptor beladene, mit Komplement versetzte, einige Zeit bei 0° gehaltene rote Blutkörperchen lösten sich, nachdem sie abzentrifugiert, gewaschen, und in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt waren bei höherer Temperatur nicht, andererseits übte aber auch die bei der Zentrifugierung gewonnene überstehende Flüssigkeit auf ambozeptorbeladene Blutkörperchen keine lösende Wirksamkeit aus. Es kann also in ihr intaktes Komplement nicht mehr enthalten gewesen sein. Wurde jedoch das Blutsediment mit der Abgußflüssigkeit wieder vereint und nunmehr höheren Temperaturen ausgesetzt, so trat Hämolyse ein. Es gelingt also in der Tat auch durch dieses Verfahren, das Komplement in zwei für sich allein unwirksame Teile zu zerlegen. Dagegen bleibt, wenn der Ambozeptor in geringerer Menge vorhanden ist, das Komplement unbeeinflußt.

Weitere Methoden, welche die Trennung des Komplements in seine beiden Komponenten ermöglichen, wurden von Sachs und Altmann, sowie von Michaelis und Skwirsky angegeben. Die ersteren Autoren bewirkten die Spaltung des Komplements durch Ausfällung des Serums mit salzsäurehaltigem Wasser (250fach mit destilliertem Wasser verdünnter Normalsalzsäure) im Verhältnis von 1 : 10. Es ist dies eine Methode, die weit einfacher sich gestaltet und weit konstantere Resultate liefert als die Dialyse. Michaelis und Skwirsky ließen Blutkörperchen, Ambozeptor und Komplement bei sehr schwach saurer Reaktion aufeinander einwirken. Die saure Reaktion erzielten sie durch Zusatz einer isotonischen Lösung von primärem und sekundärem Natriumphosphat. In dieser sauren Lösung bleibt die Hämolyse aus, da sich wohl der Ambozeptor, aber nicht das Komplement bindet. Arbeitet man nun aber mit einem sehr großen Überschuß von Ambozeptor, so wird außer dem Ambozeptor auch das Mittelstück des Komplementes an die Zellen gebunden, während das Endstück in Lösung bleibt.

Kehren wir nun zu unserem Ausgangsthema zurück. Wir haben durch vorstehendes die antikomplementäre Wirkung salzfreier Medien kennen gelernt und zugleich erfahren, daß es sich dabei um eine

wiederaufhebbare Inaktivierung handelt. Durch Sachs und Teruuchi ist nun aber auch die Möglichkeit einer Zerstörung der Komplemente durch salzfreie Medien erwiesen worden. Die Autoren verdünnten frisch gewonnenes Meerschweinchenserum mit etwa der zehnfachen Menge destilliertem Wassers, und brachten diese Verdünnung nach etwa $1^1/_4$ stündiger Aufbewahrung bei 37° durch Zusatz einer starken Kochsalzlösung wieder auf den isotonischen Salzgehalt. Derartig vorbehandeltes Komplement erwies sich als dauernd unwirksam. Das Zustandekommen der Inaktivierung ist hierbei abhängig von der Temperatur, insofern, als sie bei 0—9° nicht auftritt, sodann von dem Grad der Verdünnung, und zwar liegt das Optimum bei zehnfachem Wasserzusatz, bei 20—40facher Verdünnung bleibt das Komplement mehr oder weniger erhalten, weiter von dem Alter des Serums, insofern, als die Inaktivierung nur bei frisch gewonnenem Serum gelingt und endlich von der Reaktion des Mediums.

Wenn wir an dieser Stelle einige Worte über die praktisch wichtige Frage der Konservierung der Komplemente anfügen dürfen, so läßt sich auf Grund des hier über die Schädigung dieser Stoffe Mitgeteilten empfehlen, sie hauptsächlich vor Licht und Wärme geschützt aufzubewahren. Im Eisschrank sind sie wohl einige Tage, jedoch nicht in ihrer vollen Stärke haltbar. Schon nach 24 Stunden erleiden sie bei dieser Aufbewahrung eine stetig fortschreitende Abschwächung. Friedberger hat auf den konservierenden Einfluß eines erhöhten Salzgehaltes hingewiesen. Da das Komplement zu praktischen Zwecken gewöhnlich in einer Verdünnung 1 : 10 in Verwendung gelangt, wird man zweckmäßig das unverdünnte Komplement zur Aufbewahrung auf einen Kochsalzgehalt von 8% bringen. Bei der zu Versuchszwecken gewöhnlich benutzten zehnfachen Verdünnung resultiert dann der physiologische Kochsalzgehalt. Auch Eintrocknung des Komplementes wird von Friedberger zu Konservierungszwecken empfohlen. Am besten und am einfachsten in der Handhabung dürfte sich jedoch die Aufbewahrung in gefrorenem Zustand in einem Kälteerzeugungsapparat (Frigo) bewähren. Zum Gebrauche läßt man das gefrorene Komplement bei Zimmertemperatur langsam auftauen.

Fahren wir in der Besprechung der antikomplementär wirkenden Stoffe fort, so hätten wir nun derjenigen Stoffe Erwähnung zu tun,

welche die Komplemente in nicht spezifischer Weise binden bzw. absorbieren und sie hierdurch unwirksam machen. Es gibt solcher Stoffe eine große Anzahl und würde es zu weit führen, wollten wir sie alle im einzelnen aufzählen. Nur die in praktischer Hinsicht wichtigsten sollen hier genannt sein. So wirken komplementabsorbierend die meisten Emulsionen tierischer Zellen, sowie Bakterien- und Hefeaufschwemmungen. Eine Ausnahme hiervon bilden die roten Blutkörperchen, die, wie wir wissen, Komplement nicht binden. Nach Untersuchungen Muirs absorbieren indes die aus ihnen hergestellten Stromata das Komplement. Ebenso wirken gelöstes tierisches und bakterielles Eiweiß in stärkeren Konzentrationen und ferner Eiweißniederschläge, Pepton, Albumosen, Gelatine, Lipoide, Neutralfette, Glykogen, Kieselguhr, Quarzsand, Kreide, Kohle, Niederschläge, welche sich beim Vermischen von Soda und Kalziumchlorid, Mastix und Kochsalz usw. bilden und eine große Anzahl anderer chemischer Präparate antikomplementär.

VII. Die Komplementbindung.

Zum Schlusse hätten wir noch eines spezifischen, in gewissem Sinne antikomplementären Vorganges zu gedenken, der wegen der eminenten praktischen Bedeutung, welche er durch die Arbeiten A. Wassermanns und seiner Mitarbeiter gewonnen hat, eine eingehendere Besprechung erheischt.

Nehmen wir an, wir hätten in einer Flüssigkeit zwei Systeme von Antigen und Antikörper A und B, beide befähigt, Komplement spezifisch zu binden, B jedoch in stärkerem Maße wie A, so wird zugefügtes Komplement entweder ganz oder doch zum größten Teil an das System B gekettet werden und hier seine Wirksamkeit entfalten, während System A ganz oder teilweise unbeeinflußt bleibt. System B verhindert demnach, daß Komplement an A verankert wird, wirkt gegenüber A antikomplementär. Haben wir also beispielsweise eine Aufschwemmung von ambozeptorbeladenen Typhusbazillen, die, wie wir wissen, befähigt sind, Komplement zu binden, und fügen wir hierzu eine bestimmte Menge von Komplement sowie einen hämolytischen Ambozeptor und endlich die zu letzterem gehörigen Blutkörperchen, so wird das Komplement in diesem Falle zum größten Teil an die bereits mit Ambozeptor beladenen und des-

halb mit größerer komplementophiler Avidität ausgerüsteten Typhusbazillen gebunden werden und so für die roten Blutkörperchen, welche sich erst mit ihrem Ambozeptor vereinigt haben müssen, bevor sie Komplement verankern können, verloren gehen, die roten Blutkörperchen werden zum größten Teil ungelöst bleiben. Wir werden dieses Phänomen noch besser in Erscheinung treten sehen, wenn wir dem einen Antigen-Antikörpersystem, also um bei unserem Beispiele zu bleiben: Typhusbazillen und Typhusimmunserum, erst Zeit lassen, sich mit dem Komplement vollständig und fest zu binden, bevor wir das zweite, in unserem Falle Erythrozyten und hämolytisches Serum, zusetzen. Es werden dann die roten Blutkörperchen, obwohl wir eine für ihre komplette Lösung genügend große Menge Komplement in Verwendung gebracht haben, vollständig ungelöst bleiben. Voraussetzung für das Zustandekommen des Phänomens ist allerdings, daß die Bindung des Komplements durch das eine System von Antigen und Antikörper alle Komplementfunktionen des als Komplement benutzten Serums betrifft — eine Voraussetzung, die, wie wir bereits wissen, für gewöhnlich zutreffend ist. Bei unserem Beispiele müssen wir also annehmen, daß durch die ambozeptorbeladenen Typhusbazillen nicht nur die bakteriziden, sondern auch die hämolytischen Komplemente gebunden werden.

Wir bezeichnen dieses Phänomen in der eben geschilderten Versuchsanordnung, bei welcher also die Verankerung des Komplementes an irgend ein System von Antigen und Antikörper durch das Unbeeinflußtbleiben eines nachträglich zugefügten hämolytischen Systems kenntlich gemacht wird, als Komplementbindung.

Die Lehre von der Komplementbindung nahm ihren Ausgang von Versuchen Bordets, und zwar von Versuchen, die wir schon oben gelegentlich der Frage nach der Vielheit der Komplemente gestreift haben. Dieser Forscher hatte, um die Richtigkeit seiner Anschauung von der Einheitlichkeit des Komplementes darzutun, ein komplementhaltiges Serum benutzt, das sowohl die mit ihrem spezifischen Ambozeptor beladene Blutkörperchenart a als auch die ambozeptorbeladene Blutart b und andererseits auch ambozeptorbeladene Bakterien aufzulösen vermochte. Es trat also Auflösung der Blutkörperchen ein sowohl wenn er Ambozeptor a + Blutkörperchen a, als auch wenn er Ambozeptor b + Blutkörperchen b und ebenso Auflösung der Bakterien, wenn er Ambozeptor x + Bakterium x mit

diesem komplementhaltigen Serum versetzte. Mischte er nun Ambozeptor a + Blutkörperchen a mit diesem Komplement, wartete den Eintritt der Hämolyse ab und fügte nunmehr zu dieser Mischung Blutkörperchen b + Ambozeptor b oder Bakterium x + Ambozeptor x, so blieben sowohl die Blutkörperchen b als auch die Bakterien x vollkommen unverändert. Es war demnach das komplementhaltige Serum durch die ambozeptorbeladenen Blutkörperchen a aller seiner Komplementfunktionen beraubt worden, und Bordet zog hieraus den Schluß, daß das Komplement eines bestimmten Serums eine einheitliche Substanz sei, — eine Annahme, die, wie oben ausgeführt, heute wohl als widerlegt gelten darf. Schon Bordet hat gezeigt, daß dieser Versuch nicht nur in der eben geschilderten Anordnung gelingt, sondern daß ein komplementhaltiges Serum auch dann seine sämtlichen Komplementfunktionen einbüßt, wenn man es auf ambozeptorbeladene Bakterien einwirken läßt, daß also in diesem Falle nachträglich zugesetzte ambozeptorbeladene Blutkörperchen nicht mehr der Hämolyse anheimfallen.

Die Komplementbindung stellt, wie Bordet und Gengou weiterhin erweisen konnten, einen spezifischen Vorgang dar, insofern als einem System von Antigen + spezifischem Antikörper durch ein zweites Antigenantikörpersystem nur dann Komplement entzogen werden kann, wenn auch letzteres sich aus spezifisch zueinander passenden Komponenten zusammensetzt. Wir erhalten also, um bei unserem oben gegebenen Beispiel zu bleiben, Komplementbindung, die in diesem Falle durch ein Ausbleiben der Hämolyse augenfällig wird, nur dann, wenn wir Typhusbazillen mit Typhusimmunserum, Komplement und späterhin hämolytischem Serum und Blutkörperchen, nicht jedoch, wenn wir Typhusbazillen mit Choleraimmunserum, Komplement und weiter hämolytischem Serum und Blutkörperchen zusammenbringen. In letzterem Falle wird, da der Choleraambozeptor von den Typhusbazillen nicht verankert werden kann, auch das Komplement freibleiben und daher für den hämolytischen Ambozeptor zur Verfügung stehen, d. h. die roten Blutkörperchen werden zur Auflösung kommen. Wir können also in dem einen Falle ein Ungelöstbleiben, in dem anderen Falle eine Lösung der roten Blutkörperchen beobachten. Hieraus erhellt, daß uns diese Versuchsanordnung ein Mittel in die Hand gibt, zu entscheiden, ob in einem uns unbekannten Serum Ambozeptoren gegen ein bestimmtes Bak-

terium enthalten sind oder nicht. Bringen wir ein derartiges Serum mit einem bekannten Bakterium und Komplement zusammen, und fügen wir nach einer gewissen Zeit der gegenseitigen Einwirkung hämolytischen Ambozeptor und rote Blutkörperchen zu, so zeigt uns ein Unverändertbleiben dieser Blutkörperchen, daß Komplement an die Bakterien verankert worden sein muß, daß dieselben also in dem zu untersuchenden Serum spezifisch für sie passende Ambozeptoren vorgefunden haben müssen. Tritt dagegen Lösung der Blutkörperchen ein, so konnten passende Ambozeptoren in dem Serum nicht enthalten gewesen sein. Umgekehrt wird es, wie leicht erkenntlich, wenn wir mit einem uns bekannten Immunserum arbeiten, möglich sein, festzustellen, ob ein uns unbekanntes Bakterium zu diesem Immunserum in spezifischen Beziehungen steht oder nicht. Wir erkennen bereits hieraus den praktischen Wert der Komplementbindung, auf den wir weiter unten noch eingehender zu sprechen kommen werden.

Wie bei allen Immunitätsreaktionen ist die Spezifität auch hier keine absolute. Nahe verwandte Bakterienarten, oder allgemeiner ausgedrückt, Eiweißarten, besitzen, wie wir wissen, eine Reihe gleichartig gebauter Rezeptoren. Je näher verwandt die betreffenden Arten sind, um so größer wird die Anzahl der gleichartigen Rezeptoren sein. Die entsprechenden Antisera müssen demnach neben verschiedenen auch eine gewisse Anzahl gleichartiger haptophorer Gruppen enthalten, die zu jenen gleichgebauten Rezeptoren der nahe verwandten Antigene passen. Bringen wir also das Antiserum einer Antigenart mit einer anderen nahe verwandten Antigenart zusammen, so wird es auch bei dieser Rezeptoren finden, mit denen es in Reaktion treten kann, und infolgedessen Komplement binden. Die Reaktion wird jedoch hier nur in kleinerem Umfange stattfinden können, als bei Vermischung mit dem homologen Antigen. Versetzen wir also beispielsweise Typhusbazillen mit Typhusimmunserum, so wird eine bestimmte Menge Komplement vollständig gebunden werden und für ein nachträglich zugefügtes hämolytisches System verloren gehen. Versetzen wir indes Typhusbazillen mit Paratyphusbazillenimmunserum, so wird in diesem Falle das Komplement nicht vollständig frei bleiben, es wird auch hier gebunden werden, jedoch in weit geringerem Grade wie bei dem erstgenannten Beispiel. Also auch bei der Komplementbindung finden sich ebenso wie bei der

Agglutination, Präzipitation und dem Pfeifferschen Versuch Gruppen- oder Mitreaktionen. Um derartige Gruppenreaktionen ausschließen zu können, ist es nötig, hier wie bei allen Immunitätsreaktionen quantitativ zu arbeiten. Man versetzt zu diesem Zweck entweder gleichbleibende Mengen von Antigen mit abfallenden Mengen von Antikörpern und beobachtet, bis zu welcher Verdünnung des Antikörpers eine bestimmte Menge Komplement noch gebunden wird, oder aber man fügt umgekehrt zu gleichbleibenden Mengen des Antikörpers fallende Mengen von Antigen. Mit Hilfe einer quantitativen Versuchsanordnung läßt sich dann ein recht hoher Grad von Spezifität für die Komplementbindung erweisen.

Bordet und Gengou waren von Anfang an der Ansicht, daß es sich bei den Stoffen, welche die spezifische Komplementbindung in Gegenwart eines Antigens verursachen, um Ambozeptoren handle. Kurze Zeit nachdem Bordet und Gengou ihre Methode beschrieben hatten, erbrachte Gengou den Nachweis, daß auch die Sera von Tieren, die mit gelöstem Eiweiß vorbehandelt waren, in Verbindung mit dem Antigen spezifische Komplementbindung zeigten. Gengou zog hieraus den Schluß, daß auch gegen gelöste Eiweißstoffe, ebenso wie gegen geformte Zellelemente auf immunisatorischem Wege Ambozeptoren zu erzeugen seien. Bei der Vorbehandlung eines Tieres mit gelösten Eiweißstoffen entstehen in dem Serum dieses Tieres nun aber auch Antikörper, die befähigt sind, in dem Antigen, also in der betreffenden zur Vorbehandlung benutzten Eiweißlösung, einen Niederschlag hervorzurufen. Wir bezeichnen diese Stoffe, die an anderer Stelle dieser Abhandlung durch Herrn Dr. M. Wassermann eingehendere Besprechung finden werden, als Präzipitine und die durch die Präzipitine bedingten Niederschläge als Präzipitate. Diese Tatsache, daß beim Vermischen von Eiweißantigen mit dem entsprechenden Antikörper in der Regel Präzipitate entstehen, führte nun Moreschi und nach ihm andere Autoren zu der Annahme, daß die Komplementbindung nicht durch Ambozeptoren bedingt sei, sondern daß sie mit der Bildung des Präzipitates in ursächlichem Zusammenhange stehe. Moreschi stellt sich vor, daß durch das ausfallende Präzipitat das Komplement rein mechanisch mit niedergerissen werde. Daß dieser Vorgang möglich ist, daß in der Tat die Komplemente durch die verschiedensten Präzipitate und Niederschläge in nicht spezifischer Weise absorbiert werden können, haben wir

bereits oben erfahren. Für den als „Komplementbindung" bezeichneten Vorgang dürfte jedoch diese Annahme nicht zutreffend sein, da trotz des weitgehenden Parallelismus, der zwischen Komplementbindung und der Präzipitinreaktion tatsächlich besteht, Fälle festgestellt werden konnten, bei welchen wohl Komplementbindung, aber keine Präzipitation zustande kommt. So konnten Neißer und Sachs dartun, daß die Komplementbindung in gewissen Fällen noch bei einer Verdünnung des Antigens positive Ausschläge gibt, bei welcher sichtbare Präzipitate nicht mehr gebildet werden. Alte Bakterienextrakte, die im Gegensatz zu frischen durch das zugehörige Immunserum nicht mehr präzipitiert wurden, lieferten nach A. Wassermann und Bruck noch positive Komplementbindung. Weiter ließen sich durch künstliche Eingriffe, so durch Erhitzung, worüber Liefmann sowie Friedberger berichten, sowohl Antigene als auch Antisera derart verändern, daß sie nicht mehr für die Präzipitation, wohl aber noch für die Komplementbindung geeignet waren. Bei der Immunisierung treten nach Muir und Martin die komplementbindenden Stoffe weit früher auf, wie die Präzipitine. Michaelis und Fleischmann konnten durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Leberzellen ein Serum gewinnen, das in Verbindung mit dem Antigen Komplementbindung, nicht aber Präzipitation zeigte. Endlich hat Moreschi selbst späterhin beobachtet, daß gewisse Sera (Sera von Vögeln, die mit Kaninchenei weiß vorbehandelt waren) auch das umgekehrte Verhalten, nämlich starke Präzipitation, aber keine Komplementbindung zeigen können.

Aus alle dem geht hervor, daß die Komplementbindung sicher nicht durch mechanisches Mitniederreißen der Komplemente mit dem Präzipitat zustande kommen kann. Auf Grund seiner an letzter Stelle angeführten Befunde hat denn auch Moreschi selbst seine ursprüngliche Ansicht, daß die Komplementbindung mit der Präzipitation in Zusammenhang stehe, aufgegeben. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir annehmen, daß es sich bei den komplementbindenden Stoffen um solche mit Ambozeptornatur handelt. Ob dieselben identisch mit den lytischen Ambozeptoren sind, oder aber, wie einige Autoren wollen, eine Antikörperart sui generis darstellen (Bordetscher Antikörper Neufeld und Händels), ist noch Gegenstand wissenschaftlicher Erörterungen. Zu der Annahme, daß die komplementbindenden Antikörper different seien von den lytischen

Ambozeptoren, wurden eine Reihe von Autoren durch die Beobachtung gebracht, daß Antisera komplementbindend wirken können, ohne auf das entsprechende Antigen auflösend zu wirken. Wir können auf die Einzelheiten dieser Untersuchungen nicht eingehen, bemerkt sei nur, daß diese Befunde, wie Sachs hervorhebt, keineswegs gegen die Identität von Ambozeptor und komplementbindendem Antikörper sprechen. Im übrigen müssen wir auf die Originalarbeiten verweisen.

Auf zwei Punkte, die in praktischer Hinsicht von großer Bedeutung sind, soll hier noch kurz eingegangen werden. Der eine betrifft den Umstand, daß für das Zustandekommen der Komplementbindung Antigen und Antikörper in einem bestimmten optimalen Mengenverhältnisse stehen müssen. Es hat sich nämlich durch Untersuchungen von Fleischmann und Michaelis, sowie von Neißer und Sachs und Moreschi gezeigt, daß sowohl ein Überschuß von Antigen als auch ein solcher von Antikörper die Komplementbindung nicht zustande kommen läßt. Das heißt mit anderen Worten: eine bestimmte Menge eines antikörperhaltigen Serums kann mit kleineren Mengen von Antigen Komplementbindungen geben, während bei Verwendung größerer Antigenmengen die Reaktion ganz oder teilweise ausbleiben kann. Das gleiche gilt für Vergrößerung einer Antiserummenge, die mit einer bestimmten Menge Antigen komplette Bindung gegeben hat.

Wir haben weiterhin bereits oben erfahren, daß sowohl Bakterien als auch Sera, namentlich inaktivierte, in größeren Mengen schon an und für sich durch Absorption, Komplement zum Verschwinden bringen. Es ist dies ein Umstand, der auch bei Anstellung der spezifischen Komplementbindung berücksichtigt werden muß. Die Antigene und Antisera werden dabei nur in solchen Mengen zur Verwendung gelangen dürfen, die für sich allein Komplement nicht zu absorbieren vermögen. Ja man wird sogar noch einen Schritt weitergehen müssen und nur solche Mengen verwenden können, die auch in der doppelten Dosis Komplement nicht absorbieren. Denn es ist der Fall denkbar, daß weder die in Anwendung gelangende Dosis von Antigen, noch die von Antikörper für sich allein Komplement absorbiert, daß sie sich aber bei ihrer Vereinigung zu absorbierenden Mengen summieren. Nur wenn wir mit solchen Mengen arbeiten, die auch in der doppelten Dosis für sich allein Komplement

nicht zu binden vermögen, sind wir berechtigt, eine bei der Reaktion beobachtete Komplementbindung auf einen spezifischen Vorgang zurückzuführen.

VIII. Hämagglutinine.

Schon seit den Untersuchungen von Creite und Landois wissen wir, daß gewisse normale Sera, ebenso wie sie für die Blutkörperchen mancher fremder Tierarten und für Bakterien bis zu einem gewissen Grade auflösend zu wirken vermögen, auch die Fähigkeit besitzen, die Erythrozyten anderer Tierarten zu Klumpen zusammenzuballen. So verklumpt beispielsweise normales Ziegenserum die Erythrozyten von Mensch, Taube und Kaninchen, normales Kaninchenserum Typhus- und Cholerabazillen. Wir bezeichnen dieses Phänomen nach dem Vorgange Grubers als Agglutination.

Bordet konnte nun schon bei seinen ersten Versuchen, durch welche er zeigte, daß bei Vorbehandlung eines Tieres mit einer bestimmten Blutart das Serum desselben auflösende Fähigkeiten für diese Blutkörperchen gewann, beobachten, daß ein solches Serum auch ein gegenüber der Norm gesteigertes Agglutinationsvermögen für die betreffenden Erythrozyten aufwies. Diese Agglutination tritt in der Regel ein, bevor es zur Auflösung der Blutkörperchen kommt. Also auch die Agglutinine lassen sich, wie aus diesen Feststellungen Bordets hervorgeht, auf immunisatorischem Wege erheblich vermehren. Auch das gesteigerte Agglutinationsvermögen eines hämolytischen Immunserums besitzt spezifischen Charakter. Denn das Serum der Spezies a, die mit Blut der Spezies b vorbehandelt wird, gewinnt eine stärkere Agglutinationsfähigkeit nur für die zur Vorbehandlung benutzten Blutkörperchen der Spezies b oder diesen biologisch nächststehende Erythrozyten einer anderen Tierart.

Für die im normalen Serum vorkommenden Bakterienagglutinine konnte Bordet nachweisen, daß sie den gleichen spezifischen Bindungsgesetzen unterliegen wie die Ambozeptoren des Normalserums. Für die Hämagglutinine hat A. Wassermann diese Frage durch Malkoff eingehender studieren lassen, der dabei zu den gleichen Ergebnissen gelangt ist, wie Bordet sie für die Bakterienagglutinine des Normalserums erhalten hat. — Versetzte Malkoff normales Ziegenserum, welches Menschen-, Kaninchen- und Taubenerythrozyten

agglutiniert, mit Menschenblutkörperchen, und zentrifugierte er dieselben nach einer gewissen Zeit ab, so wurde hierdurch dem Serum das Agglutinin für Menschenblutkörperchen entzogen. Derartig vorbehandeltes Serum agglutinierte nur mehr Tauben- und Kaninchen-, nicht aber Menschenerythrozyten. Bei Zusatz von Taubenblut wird das entsprechende Agglutinin von diesen Erythrozyten verankert und bei der Zentrifugierung mit ausgeschleudert, während die beiden anderen in Lösung bleiben usf. Es gelingt demnach mit Hilfe der elektiven Absorption zu beweisen, daß, analog wie dies von Ehrlich und Morgenroth für die im normalen Serum vorkommenden Lysine festgestellt wurde, es sich auch bei den Agglutininen des Normalserums nicht um eine einheitliche Substanz, sondern um eine Vielheit von solchen handelt. Wenn also z. B. normales Ziegenserum gleichzeitig drei Arten von Erythrozyten agglutiniert, so tritt dabei nicht ein Agglutinin in Tätigkeit, sondern es handelt sich dabei um drei verschiedene, gleichzeitig nebeneinander vorhandene Agglutinine, von denen jedes auf je eine Blutkörperchenart spezifisch zugestimmt ist.

Die Agglutinine sind ziemlich widerstandsfähige Substanzen, sie halten die Erwärmung auf 60° aus und verlieren erst bei Temperaturen über 65° ihre Wirkung. Daher vermögen inaktivierte (auf 55° erwärmte) und ihrer Lösungskraft beraubte hämolytische Sera noch zu agglutinieren. Daraus geht hervor, daß die Agglutinine nicht mit den komplexen Hämolysinen identisch sein können, sie bedürfen zu ihrer Wirksamkeit kein Komplement. Ebensowenig haben sie mit den Ambozeptoren etwas zu tun, denn einerseits gelingt es durch bestimmte Eingriffe, das Antigen, d. h. die roten Blutkörperchen, derart zu verändern, daß durch Vorbehandlung von Tieren mit denselben nur mehr Agglutinine, keine Hämolysine, oder auch nur Hämolysine entstehen, andererseits lassen sich die in ein und demselben Serum enthaltenen Agglutinine und Ambozeptoren unter gewissen Verhältnissen voneinander trennen. So berichtet Dubois, daß auf 115° erhitzte Hühnerblutkörperchen bei der Immunisierung nur mehr Agglutinine, dagegen keine Hämolysine liefern. Nach Frouin erzeugen mit Azeton gewaschene und bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum getrocknete Hundeblutkörperchen beim Kaninchen lediglich Hämagglutinine, während bei Vorbehandlung mit dem Rückstand, der bei Verdampfung des zur Waschung der roten Blutkörperchen benutzten Azetons resultiert, ausschließlich hämolytische Substanzen

entstehen. Über Trennung der Ambozeptoren und Agglutinine ein und desselben Serums berichten Sachs und Klein. Sachs benutzte für diese Versuche inaktiviertes, normales Rinderserum, dessen Agglutinine für Kaninchenblutkörperchen bei 0° von diesen Erythrozyten verankert werden, während die Ambozeptoren des Rinderserums für die gleiche Blutart bei dieser Temperatur ungebunden bleiben. Klein trennte durch ein analoges Verfahren die auf Meerschweinchenblut wirkenden Ambozeptoren und Agglutinine des normalen Rinderserums. Überdies sind Ambozeptoren und Agglutinine hinsichtlich ihres Vorkommens in einem Serum voneinander gänzlich unabhäng, denn es gibt Sera, welche gewisse Zellen lösen, ohne sie zu agglutinieren, und umgekehrt Sera, welche gewisse Zellen agglutinieren, ohne sie aufzulösen.

Dagegen dürften die Agglutinine identisch mit den Präzipitinen sein. Doch herrscht auch hinsichtlich dieser Frage keine völlige Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Autoren.

Nach Versuchen von Landsteiner und Reich werden die Agglutinine von den zugehörigen Blutzellen im Gegensatz zu den Ambozeptoren bei niedrigen Temperaturen besser gebunden als bei höheren. Darauf ist es auch zurückzuführen, daß es gelingt, die Agglutinine bis zu einem gewissen Grade aus den agglutinierten Zellen durch Erhitzen der letzteren auf 50° wiederzugewinnen. Übrigens zeigen die Immunagglutinine in dieser Hinsicht eine höhere Avidität, wie die Normalagglutinine, und dementsprechend ist das Agglutinin aus den mit Immunserum agglutinierten Blutkörperchen nur in geringeren Mengen beim Erhitzen wiederzugewinnen, als aus den mit entsprechenden Dosen normalen Serums agglutinierten Zellen.

Hinsichtlich der Konstitution der Agglutinine läßt sich auf Grund der Untersuchungen von Eisenberg und Kraus sowie von A. Wassermann sagen, daß sie eine haptophore Gruppe besitzen, welche die Bindung an die Zelle besorgt und eine leichter, besonders durch Säuren und Alkali zerstörbare Funktionsgruppe, welche die Zusammenballung hervorruft. In der Bakterien- resp. in der Blutzelle befindet sich eine bestimmte, noch nicht näher bekannte, die sogenannte agglutinable Substanz. Auch diese hat zwei Gruppen: eine bindende, welche mit der haptophoren der agglutinierenden Substanz in feste Bindung tritt, und eine labilere, auf welche die Funktionsgruppe des Agglutinins wirkt. Bei der Agglutination handelt es sich demnach

um eine chemische Verbindung zwischen agglutinierender Substanz des Serums und agglutinabler Substanz der agglutinierten Bakterien- oder Blutzelle, die in genau quantitativen Verhältnissen abläuft. Über den chemischen und physikalischen Vorgang selbst, welcher zur Agglutination führt, existieren verschiedene Theorien, auf die jedoch hier nicht näher eingegangen werden kann.

Agglutinine, welche ihre Funktionsgruppe, die sogenannte agglutinophore Gruppe durch Erwärmen auf etwa 70° oder durch Einwirkung von Säure, Alkali, Formol bzw. Harnstoff verloren haben, ihre haptophore Gruppe aber noch besitzen, nennen wir in Analogie zu den Toxoiden Agglutinoide. Derartige Agglutinoide werden zwar von den zugehörigen roten Blutkörperchen noch gebunden, ohne daß es indessen dabei zu sichtbarer Zusammenballung kommt, da ja die agglutinophore Gruppe, welche das Zusammenballen bewirkt, zerstört ist.

Die Agglutinine stellen ebenso wie die Ambozeptoren in die Blutbahn abgestoßene Rezeptoren dar, die bei Injektion in eine andere Tierspezies zur Bildung von Antiagglutininen führen. Ebenso wie bei den Hämolysinen finden sich auch bei den Agglutininen Iso- und Autoagglutinine.

Über den Zweck der Agglutinine sind wir im unklaren. Gruber, welcher zuerst die Bakterienagglutinine eingehend studiert und gewürdigt hat, nimmt an, daß sie die betreffende Zelle schädigen und zur Auflösung und Vernichtung vorbereiten. A. Wassermann konnte sich ebenso wie andere Autoren niemals von einem schädigenden Einfluß der Agglutinine für die betreffenden Zellen, seien es Bakterien oder Blutzellen, überzeugen. Agglutinierte Bakterien bleiben lebensfähig und wachsen weiter, und agglutinierte Blutkörperchen sind nicht fragiler und leichter zu lösen, als normale nichtagglutinierte. Auch mikroskopisch läßt sich an agglutinierten Zellen nichts zeigen, was auf eine Störung ihrer Struktur deutete.

IX. Die Hämolysine in ihrer praktischen Bedeutung.

Was nun die praktische Verwertung der Ergebnisse der Hämolysinforschung anlangt, so haben wir im Laufe unserer vorstehenden Auseinandersetzungen bereits erfahren, inwieweit sich von diesen Ergebnissen nutzbringende Schlußfolgerungen für die Bakteriologie,

Serumgewinnung und Serumtherapie ziehen ließen, und inwiefern sie zur Aufklärung des Zustandekommens eines uns bis dahin hinsichtlich seiner Entstehungsweise dunkeln Krankheitsbildes, der paroxysmalen Hämoglobinurie, beigetragen haben.

Zahlreich waren die Versuche, die Lehre von den Hämolysinen für die klinische Diagnostik und Prognostik zu verwerten. Wir wollen nicht auf alle diese Versuche, insbesondere nicht auf die älteren, soweit sie sich für die Praxis nicht bewährt haben, eingehen. An dieser Stelle sollen nur diejenigen Methoden besprochen werden, deren praktische Verwendbarkeit bereits sicher bewiesen ist, oder über deren Wert oder Unwert ein endgültiges Urteil noch aussteht.

In dieser Hinsicht wären hier zunächst die Untersuchungen von Moro zu erwähnen. Moro prüfte in Gemeinschaft mit Potpeschnigg in Anbetracht der großen Bedeutung, die dem Komplement des Blutes als wesentlichen Faktor der natürlichen Schutzkraft für den Organismus zukommt, das Serum gesunder und kranker Kinder auf seinen Komplementgehalt, indem er nach einem von ihm ausgearbeiteten Verfahren die hämolytische Wirksamkeit desselben auf ambozeptorbeladene Hammelblutkörperchen bestimmte. Während er bei gesunden Erwachsenen annähernd konstante Werte des Komplementgehaltes fand, zeigte sich bei Neugeborenen, wie wir schon oben mitgeteilt haben, ein relativer Komplementmangel. Bei Flaschenkindern konnte er niedrigere Werte feststellen als wie bei Brustkindern. Bei akuten Infektionskrankheiten, so z. B. bei Diphtherie, Masern, Scharlach, namentlich aber bei Pneumonie und Typhus, wurden höhere Komplementwerte gefunden, als bei normalen Kindern und bei verschiedenen nicht infektiösen Erkrankungen. Diese Befunde glaubt Moro in prognostischer Hinsicht verwerten zu können, insofern als ein Ausbleiben der Hämolyse bei einer schweren Infektion als schlechtes prognostisches Zeichen gelten darf, während eine Vermehrung des Komplementes als prognostisch günstig betrachtet werden kann. Kochsalzinfusionen bedingen eine vorübergehende Steigerung des Komplementgehaltes des Serums und können daher möglicherweise als Reagens für die komplementbildende Kraft eines Organismus dienen. — H. Koch konnte diese Angaben Moros im wesentlichen bestätigen.

In allerjüngster Zeit berichtet Engel über Untersuchungen des Serums Krebskranker auf seinen Komplementgehalt, wobei er sich der

Versuchsanordnung Moros in etwas modifizierter Form bediente. Während bei Gesunden 0,02 ccm Serum und weniger zur völligen Hämolyse einer bestimmten Menge ambozeptorbeladener Hammelblutkörperchen genügte, schwankte bei Krebskranken die für die Hämolyse nötige Menge Serum zwischen 0,02—0,08 ccm, bei Sarkomkranken zwischen 0,02 und 0,04 ccm. Eine Beziehung zwischen dem äußerlich erkennbaren Grad der Kachexie der Kranken und der im Blute vorhandenen Komplementmenge konnte nicht festgestellt werden.

Ganz kurz seien hier auch die Untersuchungen Kellings an Krebskranken erwähnt. Kelling ging bei diesen Untersuchungen von der Idee aus, daß der Krebs auf einem Parasitismus artfremder, meist mit der Nahrung in den Organismus lebend eingeführter Embryonalzellen beruhe, und daß es im Wirtsorganismus zur Antikörperbildung gegen das körperfremde Eiweiß der Parasiten kommen müsse. In der Tat ist es ihm gelungen, im Serum Krebskranker einen gegenüber der Norm vermehrten Hämolysingehalt gegen die Erythrozyten gewisser Tierspezies, wie Hammel, Schwein, Huhn u. a., nachzuweisen, und er ist der Ansicht, daß diese Hämolysinreaktion unter den notwendigen Kautelen sich für die Diagnose maligner Geschwülste verwerten lasse. Während eine Reihe von Autoren, so Paus, Rosenbaum, Wiederoe, Wolfsohn u. a., bei Nachprüfungen die Angaben Kellings im großen und ganzen bestätigen konnten, verhielten sich andere, so namentlich v. Dungern, absolut ablehnend gegen die Kellingsche Karzinomdiagnose. Nach Fischel fällt die Reaktion nicht nur bei malignen Geschwülsten, sondern auch bei perniziöser Anämie, Tuberkulose usw. positiv aus. Für uns besteht schon deswegen keine Veranlassung, uns näher mit diesem Gegenstand zu befassen, als durch Wiederoe der Nachweis erbracht wurde, daß es sich bei diesem Hämolysin nicht um einen komplexen Körper, wahrscheinlich überhaupt nicht um einen Antikörper, sondern um einen einfachen, thermolabilen, von den Geschwulstzellen gebildeten Stoff mit Fermenteigenschaften handelt.

Von etwas größerer praktischer Bedeutung scheint das Verfahren von Crile zur Krebsdiagnose zu sein. Crile fand im Serum Krebskranker in 82—85 % Isohämolysine gegen die Blutkörperchen anderer, gesunder Personen. Nur bei weit fortgeschrittenen, inoperablen Fällen konnten sie in der Regel nicht nachgewiesen werden. Im Serum

Gesunder fanden sich derartige Isolysine niemals. Dagegen war die Reaktion bei Infektionskrankheiten in 10%, bei Tuberkulose sogar häufiger wie bei Karzinom, nämlich in 92%, positiv. Die Tuberkulose zeigte jedoch insofern ein abweichendes Verhalten vom Karzinom, als die roten Blutkörperchen Tuberkulöser sich in normalem Serum gesunder Personen lösen, während die Blutkörperchen Karzinomatöser in solchem Serum ungelöst bleiben. Man muß also annehmen, daß die Blutkörperchen Tuberkulöser fragiler geworden sind. — Richartz, Frankfurt a. M., konnte diese Angaben Criles bei Nachprüfung an einem größeren Material im wesentlichen bestätigen, wenn er auch bei etwas abweichender Technik etwas andere Zahlen erhielt. Während auch er niemals beobachten konnte, daß die Sera gesunder Personen die roten Blutkörperchen anderer gesunder Menschen auflösten, fand er im Serum von Karzinomatösen und Tuberkulösen in mindestens 48 bzw. 52% lösende Stoffe für normale Erythrozyten anderer Personen vor. Da er jedoch positive Reaktion außerdem nicht nur, wie Crile, bei gewissen akuten Infektionskrankheiten (je einmal bei Typhus, Sepsis und Pneumonie) vorfand — ein Umstand, der dem Verfahren als Serodiagnose des Karzinoms noch keinen Abbruch tun könnte —, sondern auch bei schwereren progressiven Anämien, so glaubt er, daß das Verfahren als allgemeines Diagnostikum maligner Neubildungen nicht in Betracht kommen kann. Doch hält er es für möglich und hat für diese Vermutung selbst bereits in einem Falle eine Bestätigung erlebt, daß die positive Isolysereaktion unter gewissen Voraussetzungen für die frühe Erkennung und Differentialdiagnose gewisser Unterleibskrebse, so namentlich des Magenkarzinoms, von Bedeutung werden könnte. Für letzteres kommen in differentialdiagnostischer Hinsicht hauptsächlich die gutartige Pylorusstenose, das Ulcus pepticum, die schwerere Form der nervösen Dyspepsie und die chronische Gastritis in Betracht, alles Affektionen, bei welchen an und für sich Isolyse nicht gefunden wird, selbst dann nicht, wenn dieselben gutartige Anämien im Gefolge haben. — Das bei den Karzinomatösen in Betracht kommende Isolysin ist nach Richartz ein komplexer Körper, da es durch Erhitzung auf 55° seine Wirksamkeit verliert und durch Zusatz von normalem Serum meist wieder reaktiviert werden kann. Richartz nimmt an, daß dieses Hämolysin nicht als direktes Produkt des Tumors entsteht, sondern daß es seine Entwicklung einer Reaktion des Organismus gegenüber dem

durch toxische Geschwulstderivate bedingten gesteigerten Zerfall von Erythrozyten verdankt. Ob diese Annahme zutreffend ist, muß nach den oben mitgeteilten Versuchen A. Wassermanns, Isolysine mit Hilfe von Blutgiften experimentell darzustellen, zum mindesten zweifelhaft erscheinen. — Annähernd gleiche Zahlen wie Crile fand bei Nachprüfung des Verfahrens Blumgarten. — Elsberg schlägt vor, die Reaktion nicht im Reagenzglase vorzunehmen, sondern in den Körper des Patienten zu verlegen. Er injiziert zu diesem Zweck fünf Tropfen einer 20 %igen Emulsion von viermal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen roten Blutkörperchen, die durch Venenpunktion von einem vollkommen gesunden Menschen gewonnen werden, an der Volarfläche des Vorderarms unter die Haut. Während bei gesunden Personen die Injektionsstelle ohne Reaktion bleibt, zeigt sich bei Krebskranken infolge der Auflösung der roten Blutkörperchen eine nach drei bis zwölf Stunden auftretende, in den nächsten ein bis zwei Stunden ihr Maximum erreichende Reaktion, bestehend in Schwellung und Rötung (2—4 cm im Durchmesser) und leichter Schmerzhaftigkeit. Dieselbe verschwindet nach 8—24 Stunden unter Hinterlassung einer bräunlich bläulichen oder gelblichen Verfärbung. Diese Reaktion in vivo zeigt sich der in vitro dadurch überlegen, daß die Gesamtmenge des im Körper des Krebskranken vorhandenen Hämolysins in Funktion treten kann. Elsberg untersuchte 20 Krebskranke, von denen 100 % positive Reaktion gaben. Von 100 normalen oder anderweitig erkrankten Personen (darunter Lungen- und Nierentuberkulose, Leukämie, gutartige Geschwülste) zeigten nur drei (septische Endokarditis, rasch wachsendes Lymphangiom, Magenleiden, bei welchem die Laparotomie Karzinom nicht nachweisen ließ) positive Reaktion. In einigen unverdächtigen Fällen wurde die positive Reaktion durch den Befund bei der nachfolgenden Operation bestätigt. Umgekehrt ergab bei einigen krebsverdächtigen Fällen mit negativer Reaktion auch die Operation negatives Resultat.

Von weit größeren ungeahnten Erfolgen begleitet war jedoch die Übertragung der Komplementbindung auf praktisches Gebiet. Schon ihr Entdecker Bordet hat sofort erkannt und darüber in Gemeinschaft mit Gengou berichtet, daß sie einen indirekten Nachweis für Ambozeptoren darstelle. Für den Ambozeptorennachweis standen bis dahin der Pfeiffersche Versuch und der bakterizide Reagenzglasversuch zur Verfügung. Das Vorhandensein von Ambo-

zeptoren wird hierbei durch die Auflösung der betreffenden Bakterien erkennbar. Es zeigte sich jedoch, daß eine Reihe von Bakterien, wie z. B. die Milzbrandbazillen und andere, durch das zugehörige Immunserum nicht zur Auflösung gebracht werden. Bordet und Gengou konnten nun mit Hilfe der Komplementbindung nachweisen, daß auch in solchen Immunseris, die also auf ihre Antigene keine sichtbare Einwirkung ausüben, wie z. B. im Pest- und Milzbrandimmunserum, Ambozeptoren vorhanden sind. Wir hätten demnach zwischen lytischen Ambozeptoren, die ihre Antigene mit Hilfe des Komplementes zur Auflösung bringen und nicht lytischen Ambozeptoren zu unterscheiden, die das Komplement zwar auch verankern, aber gegen Antigene gerichtet sind, welche durch das Komplement nicht sichtbar beeinflußt werden. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Differenz nicht bei den Ambozeptoren, sondern vielmehr bei den Antigenen liegt.

Bordet und Gengou benutzten für ihre Untersuchungen als Antigen Aufschwemmungen von Vollbakterien in physiologischer Kochsalzlösung. Es muß dies besonders hervorgehoben werden, da hierin späterhin eine wichtige Verbesserung von weittragendster praktischer Bedeutung geschaffen wurde. Bordet und Gengou haben mit dieser Methodik spezifische Ambozeptoren im Pest-, Schweinerotlauf-, Milzbrand-, Typhus-, Proteusimmunserum und in einigen Seris von typhusrekonvaleszenten Menschen nachgewiesen. Auch gegen Vogel- und Säugetiertuberkelbazillen, sowie gegen Diphtheriebazillen ist der Nachweis von Antikörpern mit Hilfe dieses Verfahrens Bordet sowie seinen Mitarbeitern Gengou, Lambotte und Fassini gelungen.

Die erste praktisch klinische Prüfung erfuhr die Komplementbindung in der Bordetschen Versuchsanordnung, d. h. also unter Verwendung von Bakterienaufschwemmungen durch die Untersuchungen von Widal und Lesourd. Diese Autoren konnten zeigen, daß das Phänomen der Komplementbindung im Blutserum Typhöser häufiger und oft früher nachweisbar ist, als die Agglutination.

Daß es Gengou weiterhin gelungen ist, mit Hilfe der Komplementbindung nachzuweisen, daß auch gegen gelöstes Eiweiß auf immunisatorischem Wege Ambozeptoren gebildet werden, wurde schon oben hervorgehoben. Einige Jahre später hat dann Moreschi beim Vermischen von Eiweiß und Antieiweiß ebenfalls Komplementbindung

beobachtet, hat jedoch offenbar in Unkenntnis der Arbeit Gengous das Verschwinden des Komplementes mit der bei der Vermischung von Eiweiß und Antieiweiß erfolgenden Präzipitation in Zusammenhang gebracht.

Ausgehend von den Gengou-Moreschischen Untersuchungen haben sodann M. Neißer und Sachs zum ersten Male den Nachweis und die Differenzierung von Antigen mit Hilfe der Komplementbindung zu bewerkstelligen versucht. Ebenso wie das Ausbleiben der Hämolyse beim Arbeiten mit einem bekannten Antigen beweist, daß in dem zu untersuchenden Serum sich spezifische Ambozeptoren befinden müssen, so muß man umgekehrt, wenn man beim Vermischen eines bekannten Antiserums mit einer unbekannten Eiweißart eine Hemmung der Hämolyse beobachtet, schließen können, daß man das dem bekannten Ambozeptor entsprechende Antigen vor sich hat. Wir können also auf diese Weise mit einem bekannten Immunserum feststellen, von welcher Tierart ein unbekanntes Eiweißmaterial, also sagen wir z. B. an irgend einem Gegenstand eingetrocknetes Blut, herstammt, und Neißer und Sachs haben daher diese Methode neben dem A. Wassermann-Uhlenhuthschen Präzipitationsverfahren, das weiter unten durch Herrn M. Wassermann noch eine genauere Besprechung finden wird, zur forensischen Eiweißdifferenzierung empfohlen. Die Komplementbindung erwies sich hierbei als weit spezifischer wie die Präzipitation, eine Feststellung, die auch A. Wassermann und andere bestätigen konnten.

Es ist einleuchtend, daß ebenso wie ein unbekanntes tierisches Eiweiß auch bakterielles Eiweiß, also ein unbekanntes Bakterium, durch ein bekanntes Immunserum mit Hilfe der Komplementbindung zu differenzieren sein muß.

Den bedeutendsten Fortschritt für die Lehre von der Komplementbindung brachten nun Untersuchungen von A. Wassermann und Bruck, welche die praktische Bedeutung des Verfahrens erst im rechten Lichte erscheinen ließen und überhaupt erst eine ausgedehnte praktische Verwendung desselben ermöglichten und sicherten. A. Wassermann und Bruck gingen von dem Gedanken aus, daß für die Zwecke der Serodiagnostik die Anwendung von Bakterienextrakten eventuell vorteilhafter sein könnte, als die Benutzung von Bakterienaufschwemmungen, wie sie Bordet und seine Schüler in Verwendung gebracht hatten. Sie stellten sich daher Extrakte aus

den verschiedensten Bakterien durch mehrtägiges Schütteln mit destilliertem Wasser bzw. mit Kochsalzlösung her, die durch Zentrifugierung von den Bakterienresten befreit wurden, und prüften dieselben mit Hilfe der Komplementbindung gegenüber den mit entsprechenden Bakterien hergestellten Immunseris. Dabei zeigte sich, daß durch diese Extrakte ebenso wie durch Bakterienemulsionen beim Vermischen mit den spezifischen Antiseris Komplement verankert wurde.

Derartige Bakterienextrakte bieten einerseits in rein technischer Hinsicht nicht unerhebliche Vorteile. Während die Bakterienemulsionen stets frisch bereitet werden müssen, da sie beim Aufbewahren Veränderungen erleiden, stellt ein mit Karbol versetzter Bakterienextrakt, wenn er erst einmal einige Zeit (ein bis zwei Wochen) abgelagert ist, bei geeigneter Aufbewahrung ein nahezu unverändert haltbares Reagens dar. Die Bakterienextrakte absorbieren ferner viel weniger stark für sich allein Komplement, als die Bakterienaufschwemmungen, erweisen sich aber trotzdem im Verein mit einem spezifischen Immunserum ebenso stark, ja, wenn sie in besonderer Weise hergestellt sind (Extraktion durch Hitze bzw. Antiformin) sogar noch besser wirksam als letztere.

Andererseits eröffnete die Feststellung, daß auch gelöstes Bakterieneiweiß durch die Komplementbindung nachweisbar sei, die praktisch äußerst wichtige Aussicht, daß auch im lebenden Organismus bei Infektionskrankheiten der Nachweis gelöster, im Blute zirkulierender, bakterieller Antigene möglich sein möchte. Da der Entwicklung von Antikörpern notwendigerweise eine Lösung des Infektionsstoffes im Organismus vorausgehen muß, so durfte man hoffen, auf diese Weise früher zu einer Diagnose zu gelangen wie durch den Antikörpernachweis. Auch in solchen Fällen, bei welchen der Organismus infolge der Schwere der Infektion überhaupt nicht mehr zur Bildung von Antikörpern befähigt ist, müßte ein Antigennachweis auf dem Wege der Serumuntersuchung und damit eine Diagnosestellung möglich sein. Es sei gleich hier bemerkt, daß sich diese Hoffnungen nicht in ihrem ganzen Umfange erfüllt haben, ja daß der Antigennachweis vorläufig praktisch wohl nur in einem Fall, nämlich bei der Tuberkulose, in Betracht kommen dürfte.

Endlich aber ermöglichten die Wassermann-Bruckschen Feststellungen — und hierin dürfte der bedeutungsvollste Fortschritt der-

selben gelegen sein —, daß das Anwendungsgebiet dieser Methode auch auf diejenigen Infektionskrankheiten ausgedehnt werden konnte, deren Erreger bisher überhaupt nicht bekannt oder wenigstens nicht in Reinkultur zu züchten sind. Wassermann und Bruck gingen dabei von der Voraussetzung aus, daß die Erreger einer bestimmten Infektionskrankheit in den Organen der an der betreffenden Infektion zugrunde gegangenen Individuen vorhanden sein müßten, und daß man daher durch Extraktion dieser Organe gleichzeitig auch einen Extrakt der darin befindlichen ätiologisch in Betracht kommenden Erreger erhalten müsse. In der Tat konnte mit derartigen Organextrakten bei syphilitischen Erkrankungen und bei Protozoenkrankheiten Komplementbindung erzielt und die Diagnose dieser Krankheiten ermöglicht werden.

Gehen wir nun dazu über, uns im einzelnen mit den Erfahrungen, die bei praktischer Anwendung der Komplementbindung gewonnen wurden, zu beschäftigen, so hätten wir zunächst den Nachweis von Antigen, insbesondere von gelösten tierischen Eiweißstoffen, eingehender zu besprechen.

Wir haben in dieser Hinsicht die Untersuchungen Gengous sowie diejenigen Moreschis bereits kennen gelernt und bereits erfahren, daß Neißer und Sachs die Komplementbindung als Ergänzungs- und Kontrollmethode für das Uhlenhuth-Wassermannsche Präzipitationsverfahren zur forensischen Eiweißdifferenzierung empfohlen haben. Es muß hervorgehoben werden, daß auch diese Methode, ebenso wie das Präzipitationsverfahren, keine Blutdifferenzierungsmethode, sondern lediglich eine Reaktion zum Nachweis und zur Unterscheidung von Eiweißsubstanzen darstellt. Wir können also z. B., wenn der Extrakt aus einem Stück Zeug, auf dem sich verdächtige Flecke befinden, mit einem Antimenscheneiweißserum Komplementbindung gibt, noch nicht schließen, daß es sich bei den Flecken um menschliches Blut gehandelt habe, sondern nur, daß menschliches Eiweiß auf dem Stück Zeug vorhanden gewesen sein müsse. Ob dieses Eiweiß Bluteiweiß gewesen sei, kann erst durch mikrochemische bzw. spektroskopische Untersuchung entschieden werden. Es müssen diese Verhältnisse um so mehr berücksichtigt werden, als Friedberger auch mit menschlichem Schweiß, A. Wassermann auch mit Speichel und menschlichem Nasensekret bei Prüfung gegen ein Antimenscheneiweißserum Komplementbindung beobachtet

haben. — Im übrigen aber ist die Komplementbindungsmethode nach den Angaben einer ganzen Reihe von Autoren für die Zwecke des Eiweißnachweises, streng quantitatives Arbeiten und die nötigen Kontrollen vorausgesetzt, der Präzipitation sowohl hinsichtlich der Spezifität als auch der Empfindlichkeit überlegen. Zudem ist die Beurteilung der Resultate eine leichtere, wie bei der Präzipitation. Trotz dieser Vorzüge ist die Methode jedoch vorläufig amtlicherseits noch nicht, auch nicht als Ergänzung und Kontrolle der Präzipitation, eingeführt.

Die Spezifität der Reaktion ist eine derart große, daß es, wie Bruck berichtet, mit ihrer Hilfe sogar gelingt, das Bluteiweiß verschiedener Affenarten und Menschenrassen zu unterscheiden. Auch die Differenzierung von Affenblut und Affensperma ist Bruck geglückt. Hierher gehören auch die Untersuchungen Dunbars, der mit Hilfe der Komplementbindung einerseits Pollen verschiedener Pflanzen sowie die Geschlechtszellen verschiedenartiger Fische voneinander zu unterscheiden vermochte, andererseits feststellen konnte, daß Polleneiweiß serobiologisch anders reagiert als alle übrigen Bestandteile der zugehörigen Pflanzen, sowie daß reife Spermatozoen und unbefruchtete laichreife Eier von Fischen serobiologisch unter sich verschieden reagieren und beide wieder vollkommen anders als das Fleisch des zugehörigen Tieres.

Auch für die Erkennung einer bestimmten Eiweißart in Eiweißgemischen hat sich die Komplementbindung als brauchbar erwiesen. So konnte Moro im Serum eines künstlich ernährten Säuglings Kuhmilcheiweiß nachweisen. Bauer vermochte in einem Liter Frauenmilch die Verfälschung mit 1 ccm Kuhmilch noch leicht darzutun.

Der Umstand, daß auch gekochtes Eiweiß mit Hilfe der Komplementbindung zu differenzieren ist, ermöglicht, worauf A. Schütze hingewiesen hat, die Feststellung von Fleischverfälschungen, also z. B. den Nachweis von Pferdefleisch in gekochter Wurst. Auch hierbei erweist sich die Komplementbindung der Präzipitation überlegen.

Was nun die Frage des Nachweises resp. der Differenzierung bakterieller Antigene anlangt, so haben wir bereits hervorgehoben, daß der Antigennachweis bei Infektionskrankheiten in vivo in praktischer Hinsicht nicht von dem erwarteten Erfolge begleitet war. Immerhin scheint er in einzelnen Fällen trotzdem gelungen zu sein, und muß daher zunächst noch abgewartet werden, ob nicht bei An-

wendung einer besonderen Versuchstechnik auch der Antigennachweis sich doch noch zu einer allgemein brauchbaren Methodik entwickeln läßt.

Bruck berichtet, daß es ihm gelungen sei, in einem Falle von Miliartuberkulose mit Hilfe eines spezifischen Antituberkuloseserums im Blute gelöste Tuberkelbazillenstoffe nachzuweisen. Über einen analogen Befund konnte Lüdke berichten. Die Mehrzahl der Nachprüfer fand jedoch weder im Serum noch in tuberkulösen Exsudaten Antigen, so daß es zunächst schien, als ob dem Antigennachweis bei Tuberkulose keinerlei praktische Bedeutung zukäme. Neuere Arbeiten von Marmorek bringen jedoch die Angabe, daß im Urin Tuberkulöser durch ein antituberkulöses Serum bei Anwendung einer besonderen Methodik der Komplementbindung (sehr geringe Komplementmengen) tuberkulöses Antigen nachzuweisen sei, und daß man daher auf diese Weise eine Diagnose der tuberkulösen Erkrankung stellen könne. Zahlreichere Nachprüfungen dieser Angaben stehen noch aus, von französischer Seite liegen einige Arbeiten vor, welche die Befunde Marmoreks bestätigen.

Nach Bruck gelingt der Nachweis gelöster Bakteriensubstanzen im Blut und in der Lumbalflüssigkeit auch bei Meningokokken- und Streptokokkenerkrankungen. In den Exsudaten von an Schweineseuche und Schweinepest gestorbenen Versuchstieren konnte Citron die entsprechenden bakteriellen Antigene feststellen.

Beim Typhus, bei welchem der Antigennachweis von weit größerer praktischer Bedeutung wäre, stehen mehrfachen Arbeiten, die über negative Resultate berichten, nur die Angaben von Lüdke, der bei der Typhusinfektion antigene Stoffe nachgewiesen haben will, sowie diejenige von Moses, der bei neun Typhuspatienten zweimal den Antigennachweis geführt haben will, gegenüber.

Bei allen anderen Infektionen, die auf Antigene untersucht wurden, so bei septischen, Streptokokken-, Pneumokokken-, Gonokokken- und Choleraerkrankungen, waren die Resultate stets negativ.

Mit mehr Glück wurde die Komplementbindung zur Differenzierung verschiedener Bakterienarten in vitro verwendet. Zwar finden sich auch hier zum Teil widersprechende Angaben, doch dürften bei diesen Untersuchungen positive Befunde beweisender sein, wie negative. Wir können daher bei denjenigen Bakterienarten, bei welchen sich Widersprüche finden, die Arbeiten mit negativen Resultaten wohl

außer acht lassen, um so mehr, als auch bei diesen Bakterien die Stimmen, welche die Möglichkeit der Differenzierung zugeben, mehr und mehr Übergewicht erlangen.

So wurde die Komplementbindung mit Erfolg für die Differenzierung der verschiedenen Kokkenarten (A. Wassermann, Bruck, Besredka u. a.) der angehörigen der Typhus-, Paratyphus- und Koligruppe (Leuchs, Ballner und Reibmayr, Altmann, Sacquépée u. a.), der Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen (Ballner und Reibmayr, de Besche und Kon), der verschiedenen Typen der Dysenteriebazillen (Amako und Kojima) benutzt.

Nicht anwendbar ist sie nach übereinstimmenden Angaben für die Differenzierung der Kapselbakterien (Ballner und Reibmayr, Bertarelli), der Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen (Lambotte), der verschiedenen Arten von Tuberkelbazillen und säurefesten Stäbchen (Bordet und Gengou). Hinsichtlich der Tuberkelbazillen muß bemerkt werden, daß Bordet und Gengou ihrer Methodik zufolge mit Bakterienemulsion arbeiteten. Fritsche, der nach dem Vorgange A. Wassermanns Extrakte aus Tuberkelbazillen in Verwendung brachte, konnte über günstigere Resultate berichten.

Für die Zwecke des Antikörpernachweises, sei es in künstlichen Immunseris, sei es in Kranken- bzw. Rekonvaleszentenseris und damit für die Diagnose der betreffenden Erkrankungen, wurde die Komplementbindung, wie wir bereits wissen, zuerst von Bordet und Gengou, sowie von Widal und Lesourd in Verwendung gebracht. Während diese Autoren noch nach der Bordetschen Methodik mit Bakterienemulsionen arbeiteten, aber trotzdem unter 61 Typhusfällen 58mal Antikörper nachweisen konnten, bedienten sich spätere Autoren wie A. Wassermann und Bruck, Leuchs, Hirschfeld, Posner, Leuchs und Schöne, Altmann u. v. a. mit noch besserem Erfolge der Bakterienextrakte. Über Befunde, welche zeigen, daß die Komplementbindung in einzelnen Fällen bei Typhus früher positive Resultate ergibt wie die Agglutination, haben bereits Widal und Lesourd späterhin, sodann Hirschfeld, Leuchs und Schöne, Posner sowie Zupnik und Spät berichtet.

Der Antikörpernachweis gegenüber Tuberkelbazillen gelang zuerst Bordet und Gengou, späterhin Wassermann und Bruck, welch letztere anstatt der Bakterienaufschwemmung Tuberkulin als Antigen verwendeten, im Serum künstlich infizierter Tiere. Wassermann

und Bruck dehnten ihre Untersuchungen weiterhin auch auf den tuberkulösen Menschen aus und konnten im Serum tuberkulöser Patienten, sofern dieselben mit Tuberkulin vorbehandelt waren, und ebenso in tuberkulösen menschlichen Organen „Antituberkulin" nachweisen. Auch diese Befunde wurden zunächst von verschiedenen Seiten bestritten (Morgenroth und Rabinowitsch, Weil und Nakayama, Wolff-Eisner und Ascher), fanden jedoch in der Folge immer mehr Anerkennung (Cohn, Wolff und Mühsam, Bermbach u. a.) und konnten sogar dahin erweitert werden, daß sich Antituberkulin nicht nur im Serum von tuberkulinvorbehandelten Patienten, sondern auch, wenngleich seltener, im Serum und in der Pleuraflüssigkeit solcher Tuberkulöser vorfindet, die nie mit Tuberkulin behandelt waren (Citron, Lüdke). Schloßmann sowie Engel und Bauer benutzten den Antituberkulinnachweis mittels der Komplementbindung zur Kontrolle der Tuberkulinbehandlung. Sie konnten dabei feststellen, daß beträchtliche Antikörpermengen erst dann auftraten, wenn die Tuberkulinbehandlung bis zur Injektion großer Tuberkulindosen gediehen war. Leber konnte in drei Fällen lokalisierter Augentuberkulose des Menschen Antituberkulin im Kammerwasser nachweisen.

Außer bei Typhus und Tuberkulose konnten mit Hilfe der Komplementbindung Antikörper in Krankensera nachgewiesen und dadurch die Diagnosestellung ermöglicht werden, durch Cohen sowie Schürmann bei der Meningokokkenmeningitis, durch Müller und Oppenheim, Bruck u. a. bei Gonokokkenerkrankungen, durch Bordet und Gengou, Seiffert bei Keuchhusten, durch Tuschinsky bei Cholera. Bei der Meningokokkenmeningitis wurden Antikörper auch in der Lumbalflüssigkeit gefunden. Nach den Angaben Schürmanns führt die Komplementbindung bei dieser Erkrankung eventuell früher zu einer Diagnose, als die bakteriologische Untersuchung. Für den Rotz haben Schütz und Schubert u. a. die Komplementbindung als diagnostisches Hilfsmittel empfohlen. Nach Widal, Abrami, Joltrain, Brissaud und Weill eignet sich die Komplementbindung bei Verwendung von Sporotrichum Beurmanni als Antigen zur Serodiagnostik der Sporotrichose.

Es würde zu weit führen, wollten wir alle diejenigen Bakterien im einzelnen aufführen, gegen welche in künstlichen Immunseris Antikörper durch die Komplementbindung nachgewiesen werden konnten.

Die Einführung der Wassermannschen Methodik in die Praxis ermöglichte es, da man nun über ein haltbares Antigen verfügte, die Komplementbindung nicht nur für den qualitativen Nachweis von Antikörpern, sondern auch für die quantitative Austitrierung des Antikörpergehaltes eines Immunserums und somit für die Wertbestimmung gewisser Heilsera in Anwendung zu bringen. Auf diese Weise wird nach den Angaben Kolles und Wassermanns die Wertbestimmung des Meningokokkenheilserums, für welche sich weder die Agglutination noch der Tierversuch als brauchbar erwiesen haben, ausgeführt, und es liefert dieses Verfahren, wie Verfasser auf Grund langjähriger Erfahrungen gegenüber allen widersprechenden Angaben an dieser Stelle ausdrücklich hervorheben möchte, absolut zuverlässige und gleichbleibende Resultate.

In zahlreichen Arbeiten wurde ferner versucht, die Komplementbindung für die Diagnose der Trypanosomen und Spirillenkrankheiten auf dem Wege des Antikörpernachweises nutzbar zu machen. Man verwendete für diese Zwecke als Antigen gewöhnlich Extrakte aus Organen von infizierten Tieren, fand jedoch, daß analog wie bei der Syphilis, worauf wir weiter unten noch zurückkommen werden, auch normale Organextrakte die Reaktion zustande kommen lassen. Übereinstimmende Resultate konnten bei diesen Untersuchungen in keiner Weise erzielt werden, so daß die Verwendbarkeit der Komplementbindung für diese Infektionen zurzeit noch fraglich erscheint. Nur beim Rückfallfieber gibt nach Kolle und Schatiloff das Blut von Genesenden ausgesprochene und streng spezifische Komplementbindung. Sie kam mit dem Blut russischer Rekonvaleszenten nur zustande gegenüber dem russischen Spirochätenstamme, nicht aber gegenüber den afrikanischen und amerikanischen Stämmen. Sie kann also einerseits zur Sonderung der verschiedenen Arten der Rückfallfieberspirochäten mittels menschlichen Immunserums, andererseits für die nachträgliche Feststellung der Krankheit beim Menschen benutzt werden. — Negative Resultate lieferte die Komplementbindung weiterhin bei Lyssa, Malaria, Trachom, bei welchen Infektionen man ebenfalls, da die Erreger nicht bekannt oder nicht züchtbar sind, auf die Verwendung von Organextrakten angewiesen war.

Was den Nachweis von Antikörpern gegen tierisches Eiweiß anlangt, so haben wir die grundlegenden Untersuchungen Gengous schon erwähnt. Gengou konnte im Serum von Tieren, welche mit

Kuhmilch, Hühnereiweiß, Hundeserum, Pferdefibrinogen vorbehandelt waren, neben den Präzipitinen spezifisch komplementbindende Stoffe nachweisen.

Kurz erwähnt sei endlich an dieser Stelle noch, daß sich auch gegen eine Reihe von Fermenten auf immunisatorischem Wege Antikörper herstellen ließen, die mit Hilfe der Komplementbindung nachgewiesen werden konnten. Derartige Antifermente wurden von Cantacuzéne-Jonescu-Mihaesti gegen das Pepsin, von Ciuca-Jonescu-Mihaesti gegen das Trypsin und von Pozerski gegen Papain dargestellt.

Von klinisch praktischer Bedeutung sollte der Nachweis von Antikörpern gegen tierisches Eiweiß bei den Wurmerkrankungen werden. Ghedini konnte zeigen, daß im Serum von Patienten mit Anchylostoma duodenale und Ascaris lumbricoides sowie im Serum von Echinokokkuskranken Antikörper gegenüber Extrakten dieser Parasiten bzw. gegenüber der Hytaditenflüssigkeit nachzuweisen sind. Man kann also durch den Nachweis derartiger Antikörper in zweifelhaften Fällen auf diese Weise zu einer Serodiagnose dieser Erkrankungen kommen. Bestätigung fanden diese Angaben Ghedinis hinsichtlich des Echinokokkus durch mehrere Arbeiten von Weinberg, sowie durch Lippmann. Weinberg konnte Antikörper auch gegen Distoma hepaticum nachweisen.

Ersehen wir also schon hieraus, wie die Komplementbindung sich in der mannigfachsten Weise für klinische sowie für praktische Zwecke des öffentlichen Lebens verwerten läßt, ihre größten Triumphe feierte sie erst, nachdem A. Wassermann ihr das Gebiet der Serodiagnose der syphilitischen Erkrankungen erschlossen hatte.

Da bei der Syphilis die Erreger nicht in Reinkulturen zur Verfügung standen, kam A. Wassermann, wie schon oben bemerkt, auf den Gedanken, sich das für die Seroreaktion nötige Antigen durch Extraktion sicher syphilitischer Organe zu verschaffen, indem er voraussetzte, daß bei dieser Extraktion auch Bestandteile des in den Organen voraussichtlich enthaltenen syphilitischen Virus in den Extrakt übergehen müßten. Es wurden also Lebern von syphilitischen Föten mit der Schere grob zerkleinert, die Leberstückchen mit der 4—5fachen Gewichtsmenge physiologischer Kochsalzlösung, die man, um die Fäulnis hintanzuhalten, mit 0,5% Karbolsäure versetzt hatte, durch 24stündiges Schütteln bei Zimmertemperatur extrahiert und

zum Schluß die groben Partikelchen durch Zentrifugierung entfernt. Die Voraussetzung, daß ein derartiger Extrakt syphilitisches Virus in Lösung enthalte, schien sich zu bestätigen, als A. Wassermann, Neißer und Bruck mit ihm ein von syphilitisch infizierten Affen stammendes Serum auf Komplementbindung prüften. Die Hämolyse blieb aus, während man bei Prüfung von normalem Affenserum gegen diesen Extrakt komplette Hämolyse verzeichnen konnte. Dieser Befund konnte nur so gedeutet werden, daß in dem Organextrakt Stoffe (syphilitisches Antigen) enthalten sein müßten, welche mit den im syphilitischen Affenserum im Gegensatz zum normalen Affenserum enthaltenen Reaktionsprodukten des Affenorganismus auf die syphilitische Infektion (syphilitische Antikörper) in Reaktion treten konnten. Durch diesen Nachweis waren die Grundlagen für eine Serodiagnostik der Syphilis geschaffen. A. Wassermann, Neißer, Bruck und Schucht konnten denn auch bereits in ihrer ersten Arbeit über positive Befunde beim syphilitischen Menschen berichten.

Im weiteren Verlaufe der Forschung hat sich nun allerdings ergeben, daß die theoretischen Voraussetzungen, auf welchen die Reaktion aufgebaut war, nicht in allen Punkten zutreffend sind. Durch die Untersuchungen von Marie und Levaditi u. a. wurde bekannt, daß man auch mit Extrakten aus normalen menschlichen oder tierischen Organen, also z. B. mit Extrakten aus normalen Meerschweinchenherzen, im Serum Syphilitischer eine positive Komplementbindung erzielen könne, daß also für das Zustandekommen dieser Reaktion syphilitisches Antigen gar nicht unbedingt nötig sei. Bald darauf wurde im Wassermannschen Laboratorium durch Porges und Meier festgestellt, daß die wirksame Substanz der Extrakte in Alkohol löslich sei. Dieser Befund legte die Vermutung nahe, daß die reaktionsfähigen Stoffe zu den sog. Lipoiden gehören müßten. In der Tat konnte gezeigt werden, daß man die Organextrakte bei der Seroreaktion der Syphilis bis zu einem gewissen Grade durch Emulsionen von Lezithin in physiologischer Kochsalzlösung ersetzen könne. Andere Autoren haben späterhin noch eine Reihe anderer Stoffe angegeben, die in gleicher Weise, wie das Lezithin, wirksam sind, so Levaditi und Yamanouchi die gallensauren Alkalien, Fleischmann das Cholestearin, Sachs und Altmann Seifen, namentlich ölsaures Natron. Schien schon durch diese Befunde die Richtigkeit der Annahme, welche der Serodiagnostik der Syphilis den Charakter

einer spezifischen Reaktion zwischen Antigen und Antikörper zusprechen wollte, ernstlich gefährdet, da die Reaktion ja auch mit normalen Organextrakten, ja sogar mit chemisch definierbaren Substanzen bis zu einem gewissen Grade zustande kam, so mußte die Spezifität und damit die praktische Brauchbarkeit des Verfahrens noch mehr in Frage gestellt erscheinen, als sich herausstellte, daß die Organextrakte bzw. die oben aufgeführten chemisch definierbaren Stoffe nicht nur mit syphilitischen Seris, sondern auch mit den Seris gewisser anderer Erkrankungen, wie Frambösie, Trypanosomiasis, Malaria, Febris recurrens, Lepra und namentlich Scharlach Komplement binden. Wenn auch, worauf gleich hier hingewiesen sein möge, alle diese Befunde die praktische Verwertbarkeit der Serodiagnostik der Syphilis nicht im mindesten beeinträchtigen konnten, da die meisten der obengenannten Krankheiten für unsere Breiten nicht in Betracht kommen, die Reaktion des Lepraserums, worauf Meier hingewiesen hat, sich von der des Luesserums überdies auch dadurch unterscheiden läßt, daß sie auch bei Verwendung von Tuberkulin als Antigen zustande kommt, und endlich bei Scharlach die Reaktion nur sehr selten während und unmittelbar im Anschluß an die Erkrankung nachzuweisen ist, wenn also auch alle diese Befunde für die Praxis bedeutungslos geblieben sind, so zeigten sie doch, daß die theoretischen Anschauungen über das Wesen der Reaktion modifiziert werden mußten.

Man wird der Wahrheit am nächsten kommen, wenn man mit A. Wassermann annimmt, daß in den Extrakten aus syphilitischen Organen neben nichtspezifischen Lipoiden geringe Mengen spezifischer, für die Ätiologie der Erkrankung in Betracht kommende, Komponenten enthalten sind. Diese Annahme dürfte die beste Erklärung für die durch die weitere Forschung erhärtete Tatsache geben, daß sowohl die wässerigen Extrakte aus normalen Organen, als auch die alkoholischen Auszüge aus Normal- bzw. Luesorganen und endlich die in Vorschlag gebrachten chemisch definierbaren Substanzen keinen vollgültigen Ersatz für die wässerigen Extrakte aus syphilitischen Organen darstellen. Mit letzteren sind noch immer die besten und zuverlässigsten Resultate zu erzielen.

Man hätte sich dann auf Grund dieser Annahme das Zustandekommen der Luesreaktion wie folgt vorzustellen: Die syphilitische Infektion und ebenso, wenn auch in schwächerem Maße und weniger

konstant, eine Reihe von anderen Infektionen, so Frambösie, Trypanosomiasis, Scharlach usw., bedingt durch irgend welche uns nicht näher bekannte Vorgänge, die wir uns indessen als eine Reizwirkung vorstellen müssen, die Abspaltung von lipoidartigen Substanzen aus den Zellen des Organismus, in denen derartige Substanzen ja normalerweise in größerer oder geringerer Menge aufgespeichert sind, und den Übergang derselben in das Blut. Wir haben für diese Hypothese eine experimentelle Stütze in den Untersuchungen von Peritz, der bei der Syphilis eine Vermehrung des Lezithingehaltes des Blutes nachweisen konnte und Lezithin auch im Kot vorgefunden hat. Diese lipoidartigen Substanzen wirken nun im Blute ebenso wie das für die Infektion ätiologisch in Betracht kommende Virus als Fremdkörper, deren sich der Organismus zu entledigen suchen muß. Er tut dies in gleicher Weise wie gegenüber den Infektionserregern, indem er Substanzen bildet, welche diese Stoffe abbauen bzw. verdauen. Das heißt mit anderen Worten: der Organismus bildet Reaktionsprodukte nicht nur gegen die spezifischen Erreger, sondern auch gegen die bei einer Reihe von Infektionen durch die Wirksamkeit der Erreger in den Kreislauf gebrachten Organlipoide. Wir wollen diese Substanzen, ohne damit über ihre Wirksamkeit und über ihr Wesen etwas Bestimmteres aussagen zu wollen, Lipophiline nennen. Die gleiche Abspaltung von Lipoiden, wie sie im Organismus unter dem Einfluß der Infektionserreger zustande kommt, findet nun auch statt, wenn wir ein Organ künstlich, sei es mit Wasser oder mit Alkohol, extrahieren. Bringen wir nun einen Extrakt aus einem normalen Organ mit Luesserum in Kontakt, so werden die in dem syphilitischen Serum enthaltenen Lipoidreaktionsprodukte mit den Lipoiden des Extraktes in Reaktion treten und hierbei Komplement binden. Das gleiche wird der Fall sein, wenn wir Serum von einer anderen der oben aufgeführten Erkrankungen verwenden, bei denen analog wie bei der Syphilis eine geringere oder stärkere Lipoidabspaltung durch die Infektionserreger und damit eine Bildung von lipophilen Stoffen zustande kommt. Auch hier werden die Lipophiline mit den Lipoiden des Extraktes in Reaktion treten und Komplement verankern. Verwenden wir nun aber einen Extrakt aus einem syphilitischen Organ, so wird bei der Reaktion eines solchen mit Luesserum neben der Lipoid-Lipophilinwirkung noch eine zweite spezifische Quote, der Einfluß von Syphilisantikörper auf Syphilisantigen, eine

Rolle spielen, die bei der Reaktion des gleichen Extraktes mit den Seris der übrigen in Frage stehenden Erkrankungen fehlt. Wir verstehen also jetzt einerseits, warum auch ein Extrakt aus normalen Organen mit syphilitischen Seris Komplementbindung gibt und geben muß: es handelt sich dabei um eine Lipoid-Lipophilinreaktion; andererseits, warum auch andere Erkrankungen gelegentlich mit Lues- bzw. mit Normalorganextrakt positiv reagieren: auch hierbei interferiert eine Lipoid-Lipophilinreaktion. Wir verstehen aber auch, wieso es kommt, daß bei der Syphilis die Luesorganextrakte die stärksten, konstantesten und zuverlässigsten Resultate ergeben müssen: es kommt hierbei neben der Lipoid-Lipophilinreaktion noch die spezifische Luesantigen-Luesantikörperreaktion in Betracht.

In Anbetracht der praktischen Wichtigkeit der Lues-Serodiagnostik soll hier kurz einiges über die Technik einer derartigen Prüfung gesagt werden. Über die Herstellung der Extrakte haben wir das wesentlichste bereits erfahren. Vor ihrer Verwendung zu praktischen Zwecken müssen die Extrakte auf ihre Brauchbarkeit geprüft werden. Sie sind dann brauchbar, wenn sie mit einem sicher luetischen Serum komplette Hemmung der Hämolyse, mit einem normalen Serum dagegen vollständige Lösung geben, und wenn sie endlich in der doppelten Dosis der hierbei in Verwendung gelangten Menge für sich allein keine Hemmung der Hämolyse zeigen.

Das zu untersuchende Serum wird am besten durch Venenpunktion aus der Armvene unter Beobachtung der bekannten Regeln der Antisepsis und Asepsis gewonnen. Wo eine Venenpunktion nicht angängig, kann man einen blutigen Schröpfkopf ausführen. Das Minimum der zur Anstellung der Reaktion nötigen Blutmenge beträgt 2 ccm, in der Regel wird man 8—10 ccm Blut entziehen. Man läßt das Blut im Reagenzglase gerinnen, löst den Blutkuchen von der Wand des Gläschens ab und bringt das Serum durch Zentrifugierung oder durch mehrstündiges Stehenlassen zur Abscheidung. Das klar abgegossene Serum wird möglichst bald durch halbstündiges Erhitzen auf 56° inaktiviert und alsdann tunlichst sofort untersucht.

Als Komplement dient frisches Meerschweinchenserum, das gewöhnlich in einer Verdünnung von 1 : 10 in Anwendung gelangt.

Man mischt nun das zu untersuchende Serum (0,1—0,2 ccm) mit Antigen und versetzt die Mischung mit Komplement. Alle drei Reagenzien werden mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1 ccm auf-

gefüllt, so daß jedes Röhrchen nunmehr 3 ccm enthält. Die Mischung kommt sodann für eine Stunde in den Brutschrank von 37°. Nach der Bindung wird hämolytischer Ambozeptor und Blutkörperchenaufschwemmung zugesetzt.

Der hämolytische Ambozeptor wird durch Vorbehandlung eines Kaninchens mit gewaschenen Hammelblutkörperchen gewonnen. In der Regel genügt eine dreimalige in fünftägigen Intervallen ausgeführte intravenöse Injektion mit je 2 ccm Blutkörperchenaufschwemmung (etwa 50%). Zehn Tage nach der letzten Injektion wird das Tier entblutet, das aus dem Blut abgeschiedene Serum inaktiviert und auf seine hämolytische Fähigkeit austitriert. Für die Syphilisreaktion verwendet man vorteilhaft zirka die zwei- bis dreifache Dosis der eben lösenden Hämolysinmenge.

Die Blutkörperchen gelangen in Form einer 5%igen Hammelblutaufschwemmung in Verwendung.

Nachdem man Hämolysin und Erythrozytenaufschwemmung, und zwar auch diese beiden Reagenzien in je 1 ccm enthalten, so daß zum Schluß jedes Röhrchen 5 ccm enthält, zugefügt hat, kommt der Versuch wieder zurück in den Brutschrank und wird, sobald in den Kontrollröhrchen komplette Lösung eingetreten ist, spätestens aber nach zweistündigem Verweilen im Brutschrank das Resultat abgelesen. Die Reaktion ist positiv, wenn in dem betreffenden Röhrchen die Hämolyse vollständig gehemmt ist.

Es ist klar, daß eine Methode, die mit so vielen in ihrer Zusammensetzung und deshalb auch in ihrer Wirksamkeit nicht konstanten verschiedenen Faktoren arbeitet, eine Anzahl von Fehlerquellen in sich birgt, die nur durch eine Reihe von Kontrollen vermieden werden können. So muß durch Kontrollen ausgeschlossen werden, daß die einzelnen Reagenzien, namentlich der Organextrakt und das zu untersuchende Serum, in den zur Verwendung gelangenden Mengen nicht für sich allein und, um eine Summationswirkung auszuschließen, auch nicht in der doppelten Gebrauchsdosis antikomplementär wirken, wir müssen uns durch weitere Kontrollen mit einem sicher syphilitischen Serum bzw. mit einem normalen Serum überzeugen, daß unser Extrakt sicher und spezifisch wirksam ist, und endlich müssen wir feststellen, daß unser hämolytisches System gut wirksam ist. Bei fortlaufenden Versuchen kann selbstverständlich eine Reihe dieser Kontrollen in Wegfall kommen.

Wir sehen, daß durch die relativ große Zahl der für die Reaktion nötigen einzelnen Komponenten, sowie der Kontrollen, sich das Verfahren ziemlich kompliziert gestaltet und daher wohl in einem gut eingerichtetem Laboratorium und von einem mit der Technik gut vertrauten Untersucher ohne Schwierigkeit, nicht aber vom praktischen Arzt ausgeführt werden kann. Es darf daher nicht wundernehmen, daß sehr bald eine Reihe von Autoren mit Modifikationen der ursprünglichen Technik an die Öffentlichkeit getreten sind, die hauptsächlich eine Vereinfachung, zum Teil aber auch eine Verfeinerung des ursprünglichen Verfahrens bringen sollten. Die ursprüngliche Methodik verwendet fünf verschiedene Reagenzien:

1. Leberextrakt,
2. Patientenserum (inaktiviert),
3. Komplement (frisches Meerschweinchenserum),
4. hämolytisches Serum (inaktiviert),
5. Hammelblutaufschwemmung.

Man hat nun versucht, entweder den künstlichen hämolytischen Ambozeptor oder das Meerschweinchenkomplement oder aber auch beide Substanzen zugleich durch den im Patientenserum in größerer oder geringerer Menge enthaltenen natürlichen Ambozeptor für Hammelblutkörperchen (Bauer) bzw. durch das Komplement des nichtinaktivierten Patientenserums (M. Stern) zu ersetzen. Während die ersten beiden Modifikationen nur mit vier verschiedenen Komponenten arbeiten, gelangen bei der dritten von Hecht angegebenen nur drei (Extrakt, aktives Patientenserum, Hammelblut) in Verwendung. Eine vierte Modifikation verwendet das Komplement des Patientenblutes, sowie an Stelle der Hammelblutkörperchen die im Patientenblut enthaltenen Menschenblutkörperchen und als hämolytischen Ambozeptor das Serum eines Kaninchens, das mit Menschenblut vorbehandelt wurde (Tschernogubow), so daß auch bei diesem Verfahren nur drei verschiedene Bestandteile (Extrakt, Patientenblut, Kaninchenambozeptor) gebraucht werden. Auch Noguchi sowie von Dungern verwenden menschliche Blutkörperchen und einen gegen Menschenblut gerichteten Kaninchenambozeptor, außerdem aber noch Meerschweinchenserum als Komplement, also im ganzen vier verschiedene Reagenzien. Maslakowetz und Liebermann endlich haben vorgeschlagen, frisches Schweineserum, das ein natürliches Hämolysin für Hammelblutkörperchen darstellt, als Ersatz für das

Meerschweinchenkomplement und den künstlichen Kaninchenambozeptor zu gebrauchen.

Während die Erfinder dieser Modifikationen gewöhnlich feststellen konnten, daß ihr Verfahren in bezug auf Zuverlässigkeit der Wassermannschen Reaktion in nichts nachstehe, aber außerdem den Vorteil der Einfachheit vor ihr voraushabe, sind die Nachprüfer in der Regel nicht zu gleich günstigen Resultaten namentlich hinsichtlich der Spezifität gelangt, und es mehren sich die Stimmen, die behaupten, daß keine der bis jetzt angegebenen Modifikationen der ursprünglichen Technik an Zuverlässigkeit gleichkomme. So schreibt z. B. Hoehne aus dem städtischen Krankenhaus zu Frankfurt a. M.: „Wir kommen daher zu dem Schlusse, daß die einzelnen Modifikationen der Wassermannschen Reaktion wohl beim Arbeiten manche Vereinfachung des Verfahrens mit sich bringen, daß diese Vereinfachung aber erkauft wird durch einen Mangel an Sicherheit und vor allem an klinischer Spezifität. Nicht in dem größten Prozentsatz positiver Reaktionen suchen wir unser Heil, sondern darin, daß jede positive Reaktion mit Sicherheit nur auf dem Vorhandensein syphilitischer Stoffe beruht. Wir sind daher überzeugt, daß die Wassermannsche Reaktion bisher durch keine Modifikation übertroffen oder auch nur erreicht worden ist und tragen im Interesse unserer Patienten Bedenken, sie durch eine der erwähnten Methoden zu ersetzen.“

Was nun die praktischen Ergebnisse der Wassermannschen Reaktion anlangt, so hat sich namentlich durch umfangreiche Untersuchungen von Citron, die bald von den verschiedensten Seiten bestätigt werden konnten, feststellen lassen, daß die Reaktion bei Syphilitikern mit manifesten Symptomen in ca. 90 % positiv ausfällt, während sie bei den sog. spätlatent Syphilitischen, d. h. bei luetisch infizierten Personen ohne Krankheitserscheinungen, in ca. 50 % positiv ist. Dagegen fiel die Reaktion bei gesunden oder bei anderweitig erkrankten Personen, abgesehen von den oben erwähnten, die Brauchbarkeit der Reaktion jedoch keineswegs beeinträchtigenden Ausnahmen, stets negativ aus. Diese Feststellungen zeigen, daß der positive Ausfall der Reaktion mit Sicherheit für eine luetische Infektion spricht. Dagegen schließt der negative Ausfall der Reaktion, da immer noch 10 % der sicher Syphilitischen nicht reagieren, eine luetische Infektion nicht aus. Vielleicht gelingt es, den Prozentsatz

der negativ reagierenden sicher Syphilitischen durch besondere Versuchsanordnungen noch weiter herabzudrücken. Für einen Teil dieser negativen Reaktionen vermochte Wechselmann eine Erklärung zu erbringen. Er ging von der Annahme aus, daß in diesen negativ reagierenden Seris Komplementoide enthalten sein könnten, die durch Bindung an den wirksamen Stoff des syphylitischen Serums den Komplementen den Zutritt zu diesem verwehren (Komplementoidverstopfung), so daß dieselben für den hämolytischen Ambozeptor zur Verfügung stehen. Wenn diese Annahme zutreffend war, so war damit zugleich der Weg zur Vermeidung dieser negativen Reaktionen gezeigt. In der Tat ist es bei einem Teil dieser negativ reagierenden Sera (8 %) gelungen, sie durch Behandlung mit einer 7 %igen Aufschwemmung von fein gefälltem Bariumsulfat in physiologischer Kochsalzlösung, durch welches, wie wir durch die Untersuchungen von Gengou wissen, Komplemente und Komplementoide mechanisch absorbiert werden, zu positiv reagierenden zu machen. Nachprüfungen dieser Methode von anderer Seite und an größerem Material stehen noch aus.

Fragen wir uns nun, wie sich die Reaktion in den einzelnen Phasen der syphilitischen Erkrankung verhält, so finden wir in den ersten Wochen nach stattgehabter Infektion gewöhnlich negative Reaktion, während des Primäraffektes in ca. 90 % der Fälle positive Reaktion. Beim Ausbruch der sekundären Erscheinungen steigt der Prozentsatz der positiven Reaktionen auf fast 98 %, um beim Schwinden der Erscheinungen wieder zurückzugehen im Stadium der Frühlatenz auf etwa 80 % und während der Spätlatenz auf etwas über 50 %. Die Reaktion ist demnach meist schon vor dem Auftreten der äußerlich sichtbaren Zeichen der Allgemeininfektion positiv, um es in der Regel zu bleiben, solange manifeste Symptome vorhanden sind. Beim Schwinden der Krankheitserscheinungen wird in einem Teil der Fälle auch die Reaktion negativ, um während der Rezidive auch bei diesen Fällen wieder positiv zu werden. Es konnte positive Reaktion noch 48 Jahre post infectionem nachgewiesen werden. Ebenso wie die erworbene gibt auch die hereditäre Lues, und zwar nach Plaut in ca. 44 %, positive Reaktion. Wir ersehen hieraus, daß wir mit Hilfe dieses Verfahrens auch bei der symptomlosen Syphilis bzw. bei undeutlichen Erscheinungen, bei mangelnder oder unklarer Anamnese — Fälle, für welche die Seroreaktion von besonderer praktischer

Bedeutung sein dürfte — in vielen Fällen eine objektive Diagnose stellen können.

Von großer praktischer Wichtigkeit ist die Frage, ob die positive Reaktion auch dann, wenn Krankheitszeichen fehlen, für eine Aktivität des Luesvirus spricht. Sie wird wohl von den meisten Autoren in bejahendem Sinne beantwortet. Es ergeben sich daraus wichtige Schlußfolgerungen für unser therapeutisches Handeln, zumal sich durch die Untersuchungen Citrons ergeben hat, daß eine positive Reaktion durch sachgemäße, energisch durchgeführte spezifische Behandlung zum Verschwinden gebracht werden kann. Die wiederholte Untersuchung kann einerseits als Kontrolle für die Wirksamkeit der Behandlung, andererseits zur Beantwortung der Frage, ob eine erzielte Heilung definitiv oder nur vorübergehend gewesen ist, dienen. In letzterem Falle würde, auch wenn Krankheitserscheinungen fehlen, beim Wiederauftreten einer positiven Reaktion die Kur von neuem einzuleiten sein.

Aber nicht nur für die Dermatologie erwies sich die Wassermannsche Reaktion als brauchbar, sondern sie ist auch in fast allen übrigen Zweigen der klinischen Medizin mit Erfolg zur Anwendung gelangt und hat uns wesentliche Fortschritte unserer wissenschaftlichen Erkenntnis gebracht.

Besonders herorgehoben sei in dieser Beziehung die Psychiatrie. Schon bald nach Erscheinen der ersten Arbeit von A. Wassermann, Neißer und Bruck, konnten A. Wassermann und Plaut über Untersuchungen bei progressiver Paralyse berichten, bei welchen es ihnen in 80 % aller Fälle gelungen war, in der Lumbalflüssigkeit und etwas weniger oft im Serum Luesreaktionsprodukte nachzuweisen. Mit diesem Befund war für die seit langem aufgestellte Hypothese eines Zusammenhanges der Paralyse mit der Syphilis ein objektiver Beweis erbracht. Die Wassermann-Plautschen Feststellungen wurden bald von den verschiedensten Seiten bestätigt und der Prozentsatz positiver Reaktionen sogar zu 100 % angegeben. Dabei soll das Serum regelmäßiger positive Reaktion geben, als die Lumbalflüssigkeit. Nach Plaut ist, da das Serum der Paralitiker in 100 % positiv reagiert, eine negative Reaktion als direkt gegen diese Erkrankung sprechend zu verwerten. Während eine positive Blutreaktion nur beweist, daß die betreffende Person luetisch infiziert ist, nicht aber, daß die in Frage stehende psychiatrische Erkrankung mit

der syphilitischen Infektion in Beziehung steht, kann die positive Reaktion der Lumbalflüssigkeit auch differentialdiagnostisch verwertet werden, da diese Flüssigkeit nach Plaut nur bei nervösen Erkrankungen syphilitischer Natur positive Reaktion gibt. Bei Lues cerebri reagiert die Lumbalflüssigkeit in der Regel negativ und nur das Serum positiv. Dieser Umstand kann für die Differentialdiagnose zwischen Lues cerebri und Paralyse verwertet werden. — Auch bei Idiotie und Halbidiotie wurde zuerst von Raviart, Breton und Petit sehr häufig positiver Wassermann festgestellt. Lippmann fand sodann in 13, 2% positive Seroreaktion bei Idioten. Also auch für diese Erkrankung ließ sich der längst vermutete Zusammenhang mit der Lues wenigstens bis zu einem gewissen Grade durch die Komplementbindung erweisen.

Mit größerem praktischen Vorteil noch als in der Dermatologie und Psychiatrie dürfte die Reaktion für die innere Medizin und Chirurgie Verwendung finden. Bei unbestimmten, mehr oder weniger luesverdächtigen Erscheinungen an Knochen und Gelenken, sowie am Nervensystem, für die Differentialdiagnose zwischen Gumma bzw. Karzinom oder Tuberkel, bei Unterschenkelgeschwüren, Primäraffekten der Haut usw. wird die Serumuntersuchung gute Dienste leisten können und in vielen Fällen eine wirksame Therapie ermöglichen. Fälle, die unter der Diagnose Hirntumor gingen oder die den Verlauf einer chronischen Lungentuberkulose zeigten, ließen sich, wie Isabolinsky berichtet, auf Grund des positiven Ausfalles der Wassermannschen Reaktion als luetische Affektionen dartun und einer erfolgreichen Therapie zuführen. Ebenso wie in der Psychiatrie für die Paralyse, konnte auch in der inneren Medizin für eine Reihe von Erkrankungen die ätiologische Bedeutung der Lues in verschieden großem Umfange dargetan werden, so namentlich für die Tabes (Schütze u. a.), Aortenaneurysma, frühzeitige Sklerose der Koronararterien (Lenhartz u. a.), die Aorteninsuffizienz (Citron u. a.), Leberleiden, Nierenentzündungen, paroxysmale Hämoglobinurie (Saathoff u. a).

In der Gynäkologie wurde die Reaktion, abgesehen von ihrer klinischen Verwertbarkeit für Fälle mit häufigen Aborten usw. und von den Einblicken, die sie uns in den Mechanismus der Luesvererbung gewährt hat hauptsächlich für die Ammenuntersuchung von Bedeutung. Nach Bergmann, der eine größere Anzahl von Ammen untersuchte,

gibt etwa jede zehnte bis elfte Amme positive Reaktion, also ca. 9 %, während, wenigstens bei den Bergmannschen Untersuchungen, nur 3,5 % dieser Ammen auch am Körper Anzeichen für Lues darboten. Daraus ergibt sich die Forderung, bei jeder Ammenuntersuchung unabhängig vom klinischen Befund die Wassermannsche Reaktion auszuführen und Personen mit positiver Reaktion unbedingt vom Stillgeschäft, wenigstens soweit fremde Kinder in Betracht kommen auszuschließen. Umgekehrt muß verhindert werden, daß ein Kind einer syphilitischen Mutter, selbst wenn es negativ reagiert, einer gesunden Amme an die Brust gelegt wird.

Erwähnt sei endlich noch, daß sich die Methode auch in der Ophthalmologie und in der Laryngologie bewährt hat. So erhielt z. B. Leber bei sicher nicht syphilitischen Augenkranken in keinem Falle positive Reaktion, bei sicher syphilitischen Augenkranken dagegen in 79 %, bei luesverdächtigen Augenkranken in 38,1 % und bei hereditär-syphilitischen Augenerkrankungen in 90 % positiven Ausschlag. Leber konnte die syphilitischen Reaktionsprodukte bei spezifischer Erkrankung der Augen auch im Kammerwasser nachweisen. In der Laryngologie kann, wie Weinstein hervorhebt, die Wassermannsche Reaktion für die Diagnosestellung des Primäraffektes der Mundhöhle, der gerade hier sehr leicht Anlaß gibt zu Verwechslungen mit bösartigen Neubildungen und Tuberkulose, für die Erkennung der ätiologischen Grundlage der Ekzeme der Lippen und der Leukoplakie von großer Bedeutung sein.

Daß die Wassermannsche Reaktion in gewissen Fällen bei der Erteilung des Ehekonsenses ferner für die Prostituiertenuntersuchung, in der forensischen Medizin und endlich bei Lebensversicherungen Verwendung finden kann, braucht zum Schlusse nur erwähnt zu werden.

B. Zytotoxine.

Aus dem Vorhergehenden ersahen wir, daß der Tierkörper auf das Einbringen von toten Zellen eines fremden Tierkörpers — der Erythrozyten — mit Bildung besonderer, für die roten Blutkörperchen dieser Art giftiger Antikörper reagiert. Die Antikörperbildung wird also nicht nur durch das Einverleiben von Bakterien oder von Stoffen bakterieller Herkunft — pflanzlicher Stoffe — veranlaßt. Nachdem man diese Kenntnis erlangt hatte, ging man daran zu untersuchen, ob dasselbe Phänomen auch bei Behandlung von Tieren mit anderen Zellen zu beobachten wäre. Man injizierte demnach beispielsweise Leukozyten, Spermatozoen einer Tierart A einem Tiere B und fand in der Tat im Serum des Tieres B neue Stoffe, die für die angewandte Zellart toxisch waren. Metschnikoff gab diesen neuen Immunkörpern den Namen „Zytotoxine". Der Name wurde allgemein beibehalten, obwohl er dem Begriffe Toxin, wie er sonst in der Immunitätslehre gebraucht wird, nicht entspricht; denn unter Toxin versteht man sonst einen Körper mit antigenen Eigenschaften, auf dessen Einverleibung der Tierkörper mit Bildung eines Antikörpers reagiert, wie ja von dem Diphtherie- und Dysenterietoxin und Antitoxin allgemein bekannt ist. Hier bedeutet also Zytotoxin = Zellgift den Antikörper. Wie weiter unten noch zu erörtern sein wird, erhielt man eine ganze Reihe solcher Zytotoxine, man spricht von Hepatotoxinen, Leukotoxin, Spermatoxin usw. Die Gewinnung dieser Stoffe geschieht ganz analog der der Hämolysine. Man spritzt einem Tier A mehrere Male steigende Mengen des Zellmateriales der Tierart B ein. Auch die Konstitution der Zytotoxine ist die gleiche, wie die der Hämolysine. Zum Auftreten der spezifischen Wirkung bedarf es des Mitwirkens von Komplement, des uns aus der Lehre von den Hämolysinen wohlbekannten Körpers; ebenso wie die hämolytischen Sera werden die zytotoxischen durch längeres Erwärmen auf un-

gefähr 56° inaktiviert. Was nun die Wirkung dieser Sera betrifft, so ist sie nicht so leicht zu bemerken wie bei den Hämolysinen. Dort sehen wir an der eintretenden Lackfarbe des Blutes die toxische Wirkung in sinnfälligster Weise; hier brauchen wir das Mikroskop, den Tierversuch und unter Umständen ist eine histologische Untersuchung notwendig. Immerhin ist bei einigen Zellarten der Effekt auch ohne weiteres im Mikroskop sichtbar, nämlich bei den beweglichen Zellen. Setzen wir zu einer Aufschwemmung von Spermatozoen A einige Tropfen des mit diesen gewonnenen Spermatoxins B, so sehen wir in ganz kurzer Zeit im hängenden Tropfen, wie die Bewegung der Spermatozoen aufhört, dann verblaßt der Kopf und der Schwanzfaden, zuletzt bleibt nur das Mittelstück übrig, bis auch dieses verblaßt und sich auflöst. In ähnlicher Weise geht das Phänomen bei Flimmerepithelien und Leukozyten vor sich. Wir wollen nunmehr die speziellen Arten der Zytotoxine besprechen und dann die Bedeutung, welche dieselben für die Pathologie gewonnen haben, hervorheben.

Über ein Zytotoxin ist schon ausführlich gesprochen — das Hämolysin. Es bildete auch den Anstoß zur Erforschung der übrigen. Nachdem Delezenne zuerst eine kurze Mitteilung über ein für weiße Blutkörperchen lösliches Serum gemacht hatte, wandte sich besonders Metschnikoff der Frage zu, welche Stoffe im Serum der mit Leukozyten einer fremden Tierart vorbehandelten Tiere auftreten. Metschnikoff behandelte Meerschweinchen mit Mesenterialdrüsen und mit Knochenmark von Kaninchen vor. Entzog er nun solch vorbehandelten Meerschweinchen ihr Serum, so zeigte sich, daß dieses in sehr intensiver Weise die weißen Blutkörperchen von Kaninchen aufzulösen vermag. Metschnikoff nannte dies ein leukotoxisches Serum. Das Leukotoxin ist sehr giftig für die Tiere und tötet dieselben in wenigen Stunden. Nicht tödliche Dosen verursachen bei den Tieren zuerst eine starke Hypoleukozytose, an die sich dann nach mehreren Tagen eine kompensatorische Hyperleukozytose anschließt. Das Leukotoxin zerstört zuerst die poly- dann die mononukleären Zellen, einschließlich der Mastzellen. Von anderen Forschern wurden ebenfalls Leukotoxine hergestellt mit den Leukozyten der verschiedensten Spezies. Die Spezifizität der Wirkung blieb immer gewahrt. Leukotoxin, das durch Injektion von Pferde-, Rinder-, Schaf-, Ziegen- und Hundeleukozyten gewonnen wurde, beeinflußte nur die Leukozyten

der betreffenden Spezies, nicht aber die des Menschen. Von italienischen Forschern Lucatello und E. Malon wurde die Anwendung eines leukotoxischen Serums in der Pathologie versucht. Diese Autoren gedachten die übermäßige Neubildung von Leukozyten bei der Leukämie dadurch zu bekämpfen. Durch Zusatz von Kaliumoxalat machten sie das durch Venäsektion von Leukämiekranken gewonnene Blut ungerinnbar, gewannen aus diesem durch Zentrifugieren die Leukozyten und behandelten mit diesen Tiere. Mit dem so gewonnenen Serum wurden mehrere Fälle von Leukämie behandelt; die Forscher geben an, daß nach der Einspritzung des Serums die Leukozytenzahl im Blute der Patienten gesunken sei, auch sei eine Verkleinerung der Milz festzustellen gewesen. Eine Heilung der Leukämie aber von einem leukotoxischen Serum zu erwarten, wäre unberechtigt; denn die Hyperleukozytose, die damit zu beseitigen wäre, ist ja nicht die Ursache, sondern ein Symptom der Krankheit. Außer wenig erfolgreichen Versuchen von Metschnikoff und Besredka bei Lepra ist eine sonstige Anwendung der Leukotoxine in der Therapie nicht versucht worden, man hat ja auch nur selten Ursache, einer Hyperleukozytose entgegenzutreten. Der Vollständigkeit halber sei noch bemerkt, daß Metschnikoff auch ein Antileukotoxin eben durch Einspritzen des Leukotoxins gewann, und mit diesem die leukotoxische Funktion aufheben konnte.

Ein anderes spezifisch Zellen lösendes Serum wurde von Landsteiner, Metschnikoff, sowie von Moxter mittels der Vorbehandlung von Tieren mit Spermatozoen dargestellt. Dieses Serum tötet sehr rasch im Reagenzglas die Spermatozoen der betreffenden Tierart, mit welcher das Serum liefernde Tier vorbehandelt war, ab. Dieses Zytotoxin erhielt den Namen Spermatoxin. In der Pathologie ohne Bedeutung, hat das Studium desselben eine theoretisch interessante Tatsache enthüllt. Es zeigte sich nämlich, wie Metschnikoff und Moxter fanden, daß neben dem spezifischen Spermatoxin in solchen Seris noch ein Hämolysin für die Erythrozyten der Tierart enthalten ist, von welcher die Spermatozoen stammen. Wenn man Kaninchen mit Widderspermatozoen vorbehandelt, so enthält das erzielte Serum außer dem Spermatoxin noch ein für Widdererythrozyten wirkendes Hämolysin, selbst wenn die Spermatozoen mit Vermeidung jeder Spur von Blut gewonnen und injiziert würden. Dieses so entstehende Hämolysin ist aber nicht identisch mit dem, welches wir

gewinnen, wenn wir Kaninchen direkt Hammelblutkörperchen injizieren. Sein Auftreten ist nach der Ehrlichschen Theorie so zu erklären, daß Spermatozoen und Erythrozyten derselben Tierart gewisse gemeinsame Zellkomplexe (gemeinsame Rezeptoren) enthalten, so daß der entstehende Antikörper auch auf beide Zellarten einwirkt. Auch bei dem folgenden Zytotoxin ist das gleichzeitige Auftreten eines Hämolysins zu bemerken, bei dem von v. Dungern zuerst dargestellten, für Epithelien toxischen Serum. Diesem Forscher gelang es, durch Behandlung mit Flimmerepithel aus der Trachea des Rindes, bei Meerschweinchen und Kaninchen ein spezifisches Antiepithelserum herzustellen. Auch durch Einspritzen von Kuhmilch, in der eben hauptsächlich degenerierte Epithelien enthalten sind, erhielt v. Dungern ein Antiepithelserum und versuchte dann, durch Vorbehandlung von Tieren mit Frauenmilch ein Serum zu erhalten, durch welches das Mammakarzinom therapeutisch zu beeinflussen wäre. Indessen ist der Erfolg negativ gewesen. Auch die von anderen Autoren durch Vorbehandeln mit Extrakten aus malignen Tumoren (Sarkomen und Karzinomen) enthaltenen Sera, blieben therapeutisch wirkungslos; soweit günstige Berichte vorliegen, sind sie sehr unzuverlässig. Soweit allerdings die Erforschung der malignen Tumoren in den letzten Jahren Fortschritte gemacht hat, ging sie von den Ergebnissen der Immunitätslehre aus. Es sei nur an die Arbeiten Jensens und Ehrlichs und seiner Mitarbeiter erinnert. Eine Besprechung der Resultate dieser Arbeiten würde jedoch den Rahmen unseres Themas überschreiten.

Wir kommen nunmehr zur Besprechung der Zytotoxine, die man durch Vorbehandlung mit Substanzen des Zentralnervensystems erhält, den Neurotoxinen. Delezenne behandelte Enten durch intraperitoneale Injektion von Hundegehirn vor. Er machte bei diesen Tieren fünf bis sechs Injektionen von 10—20 g Hundegehirn und Hunderückenmark, das mit physiologischer Kochsalzlösung zu einem Brei verrieben war. Wenn er nun das Serum dieser so behandelten Enten in der Menge von $^1/_2$ ccm Hunden intrazerebral einspritzte, so starben die Hunde foudroyant unter allgemeiner Lähmung der Extremitäten und der Sphinkteren, während sehr viel größere Mengen normalen Entenserums auf dieselbe Art Hunden eingebracht, keine krankmachende Wirkung äußerten. Gab Delezenne geringere Mengen des Serums, z. B. 0,1—0,2 ccm intrazerebral, so traten bei

den Tieren Lähmungen und epileptiforme Krämpfe auf, von denen sich manche Hunde erholten. Auch die Wirkung dieses Serums ist für die betreffende Tierart spezifisch. Delezennes Hunde—Entenserum löste nur bei Hunden zerebrale Symptome aus, während Kaninchen auf solches neurotoxisches Serum nicht anders reagierten, wie auf normales Entenserum. Nach Delezenne haben noch andere, meist französische und italienische Forscher, solche neurotoxische Sera hergestellt, ohne daß aber diese Arbeiten eine Bedeutung dieser Sera für die Pathologie und Therapie ergeben hätten.

In der Erwartung, wichtige Fragen der Pathologie der großen parenchymatösen Organe, Leber und Nieren, experimentell lösen zu können, wurde das Studium von Zytotoxinen gegen Leber- und Nierenzellen, der Hepatotoxine und Nephrotoxine, in Angriff genommen. Es sei gleich im vorhinein betont, daß die gehegten Erwartungen bisher keineswegs erfüllt sind. Delezenne stellt, zuerst ein Hepatotoxin her, indem er Kaninchen und Enten eine Emulsion von Hundeleber einspritzte. Die Folge der Injektion eines solchen Serums bei Hunden bestand, wenn die Dosis groß genug war, in fettiger Degeneration und Nekrose von Leberepithelien, Verminderung der Harnstoffausscheidung, alimentärer Glykosurie, also in den Erscheinungen einer Lebererkrankung. In analoger Weise gelang es Lindemann und Nefedieff, mit einem Nephrotoxin bei Hunden Albuminurie, Urämie und den Tod herbeizuführen. Eine große Reihe von Autoren hat unter wechselnden Bedingungen die Wirkung dieser Hepato- und Nephrotoxine studiert. Als Haupthindernis einer fruchtbringenden Verwertung für die Pathologie fand man schließlich die Tatsache, daß die Zytotoxine wohl streng artspezifisch aber nicht organspezifisch sind, d. h. daß mit Hundezellen hergestellte Sera zwar immer nur für den Hund toxisch waren, bei anderen Tieren nicht anders wie entsprechendes Normalserum wirkten, daß aber auf die Injektion von Hepatoxin neben Veränderungen in der Leber auch solche in den Nieren auftraten. Es ist das eine Folge der leicht verständlichen Tatsache, daß die verschiedenen Körperzellen eines und desselben Tieres so viele gemeinsame Rezeptoren enthalten, daß die entstehenden Antikörper eben zu allen mehr oder weniger große Affinität besitzen. Man suchte diese Schwierigkeit dadurch zu umgehen, daß man an Stelle des Tierversuchs die neuen serodiagnostischen Untersuchungsmethoden anwandte. Als die bis jetzt am genauesten und feinsten arbeitende haben wir

schon die Komplementbindungsmethode kennen gelernt. Besonders die Arbeiten von W. Miller haben uns jedoch gezeigt, daß auch die Komplementbindung eine strenge Organspezifizität nicht ergab. Miller behandelte Gänse mit Extrakten aus Corpus luteum der Kuh vor und bekam ein Antiserum, das sowohl mit Kuh-Corpus luteum als auch mit Extrakten aus anderen Kuhorganen Reaktion gab. Wir kennen nur ein Organ, gegen das es ein streng spezifisches Antiserum gibt: die Kristallinse des Auges. Wie hier vorausgeschickt sein soll, fand Uhlenhuth bei seinen Untersuchungen über Spezifizität der Präzipitine, daß die Linsensubstanz bei allen Säugetieren, Vögeln und sogar den Fischen immer nur ein Serum liefert, das auf jede Linse, stamme sie von einem artgleichen oder artfremden Tier, reagiert. Wir werden auf diese merkwürdigen Befunde später noch einzugehen haben. Hier interessiert es uns, daß Römer und Uhlenhuth auch mit der Komplementbindung dasselbe fanden. Ein Extrakt aus der Linse des Kaninchens gab mit einem Serum, das durch Vorbehandeln mit Hundelinse gewonnen war, dieselbe Reaktion wie mit Kaninchenlinsen-Antiserum. Es liegt also der Fall vor, daß wir ein zytotoxisches Serum haben, das nur für ein bestimmtes Organ, gleichviel von welcher Tierart dies stammt, spezifisch wirksam ist. Römer baute auf dieses Verhalten der Linsensubstanz seine Theorie über die Entstehung der Cataracta senilis auf. Er betrachtet die Linse als einen einem Tierkörper einverleibten Komplex artfremden Eiweißes, auf das dieser Tierkörper mit der Bildung von Antikörpern, den Zytotoxinen, reagiere. Die allmähliche Anhäufung dieser Gifte verursache die Degeneration der Linse. Es ist hier nicht der Ort, die Möglichkeit eines solchen Herganges zu diskutieren, es sei nur darauf hingewiesen, daß Römer glaubt, im Serum erwachsener Menschen diese Antikörper gegen die eigene Linse mittels der Komplementbindung nachgewiesen zu haben. Auch auf einem anderen Gebiete der Pathologie hat die Lehre von den Zytotoxinen Veranlassung zur Aufstellung einer neuen Hypothese gegeben: Der Weichardschen Lehre von der Entstehung der Eklampsie. Weichard nimmt an, daß Bestandteile der fötalen Eihäute, Zellen des Synzytiums während des ganzen Verlaufes der Schwangerschaft in die mütterlichen Venen aufgenommen würden und dort zur Bildung von spezifischen Zytotoxinen — den Synzytiotoxinen — führten. Durch diese würden wiederum Synzytialzellen aufgelöst und dadurch Gifte

frei, durch welche der eklamptische Anfall hervorgerufen würde. Es ist jedoch nicht zu verschweigen, daß Weichard bisher nicht vermochte, einen genügenden Beweis für die Richtigkeit dieser, auf vielen Voraussetzungen beruhenden, Hypothese zu erbringen. Von anderen Zytotoxinen, die man noch hergestellt hat — es existieren Zytotoxine gegen Pankreas, Nebennieren, Hoden, Ovarien und Thyreoidea hat keines eine über den Rahmen der Spezialforschung hinausgehende Bedeutung erlangen können. Das in letzter Zeit bei der Behandlung der Basedowschen Krankheit therapeutisch angewandte und verschieden beurteilte „Antithyreoidin" nach Möbius, ist übrigens kein Zytotoxin in unserem Sinne, wie der Name vermuten ließe, — es ist Serum von Hammeln, denen die Schilddrüse exstirpiert wurde — und gehört eher zu den Mitteln der Organotherapie.

Wenn wir die bisher für die Pathologie und Therapie aus der Zytotoxinforschung gewonnenen Resultate betrachten, so müssen wir zugeben, daß sie gering sind. Ein Grund wurde oben schon erwähnt, die mangelnde Organspezifizität der Zytotoxine, ein anderer ist der, daß die meisten Forscher die Wirkung von artfremden Zellen bei einer Tierart studierten, Verhältnisse, die in Wirklichkeit nicht vorkommen. Mehr Aussicht auf Bereicherung unseres Wissens vom Zustandekommen der Krankheiten bieten die Bemühungen um Erforschung etwaiger Antikörperbildung nach Einverleibung von Zellen der gleichen Art (Isozytotoxine) oder desselben Individuums (Autozytotoxine). Metschnikoff konnte, wenn er Spermatozoen der Spezies a einem Tier der Spezies a einspritzte, nachweisen, daß das Serum des letzteren imstande war, die eigenen Spermatozoen aufzulösen. Daß sich Römer bei seiner Vorstellung des Entstehens der Katarakta von gleichen Anschauungen leiten ließ, ist schon bemerkt worden. Ähnliche Befunde sind allerdings selten; Ranzi gelang es z. B. nicht, bei Karzinom- und Sarkomkranken im Serum Reaktionsprodukte gegen einen Extrakt von Tumoren zu finden. Immerhin dürfte für die Zukunft von diesem Zweig der Forschung noch manches für die Praxis verwertbares Material zu erwarten sein.

C. Präzipitine.

Wir haben uns im folgenden mit Körpern zu befassen, die wesensverschieden von den Zytotoxinen, eine ungleich höhere praktische Bedeutung erlangt haben. Die erste Kenntnis dieser Immunkörper verdanken wir R. Kraus. Dieser Autor studierte die Frage, ob agglutinierende Sera auch auf Bakterienextrakte einwirkten, oder ob nur die morphologisch ganz erhaltene Bakterienzelle von solchen Seris beeinflußt würde. Dabei fand Kraus nun beim Zusammenbringen eines solchen agglutinierenden Serums und einer klarfiltrierten Nährflüssigkeit, in welcher die zugehörigen Bakterien gewachsen waren, das Entstehen eines Niederschlages. Wegen dieses Phänomens erhielten die so gefundenen Körper den Namen Präzipitine. Des weiteren stellte sich heraus, daß auch diese Präzipitine in streng spezifischer Weise wirkten. Kraus erhielt mit Typhusimmunserum nur in filtrierten Kulturen von Typhusbazillen Niederschläge, nicht in solchen mit Kolibazillen. Das gleiche konnte er bei Choleravibrionen und Pestbazillen nachweisen. Von Nicolle wurde dieses Resultat bestätigt; Kraus empfahl die Präzipitine zur praktischen Verwertung bei der Differentialdiagnose von Bakterien. Vermöge ihres spezifischen Verhaltens sind sie dazu wohl geeignet, doch hätten sie schwerlich eine größere Bedeutung erlangt — genügte doch für praktische Zwecke die schon bekannte Agglutination vollkommen — wenn nicht durch Arbeiten von französischen Autoren die Grundlagen für weitere fruchtbringende Forschungen gegeben worden wären. Tchistovichs veröffentlichte 1899 seine Beobachtungen über das Auftreten von Präzipitinen nach Vorbehandlung mit Tierseris. Er hatte Kaninchen mit Pferdeserum und Aalserum subkutan vorbehandelt und fand, wenn er das Serum dieser Tiere mit Aal- oder Pferdeserum mischte, daß sich diese Mischung trübte und eine Ausfällung eintrat. Normales Kaninchenserum gab weder Trübung noch Fällung. Bordet zeigte dieselbe Erscheinung mit dem Serum eines Kaninchens, dem er

Hühnerblut eingespritzt hatte. Es war also wiederum erwiesen, daß auch nicht-pflanzliche Stoffe, in einen Tierkörper gebracht, dort die Bildung von Antikörpern veranlassen. Es enthüllte sich so ein neues allgemeingültiges Gesetz, daß die Einverleibung eines Stoffes in einen Tierkörper zur Bildung von Antikörpern führt, wenn der eingeführte Stoff in dem betreffenden Organismus Rezeptoren vorfindet, an die er verankert werden kann. Angeregt durch die Arbeiten Tchistovichs und Bordets wurde das neue Gebiet von vielen Forschern bearbeitet. Bordet selbst fand, daß nach Einspritzen von Kuhmilch im Serum der Kaninchen Stoffe auftreten, welche das Kasein der Milch ausfällten, er nannte dieses Serum Laktoserum, und der Amerikaner Fish zeigte die strenge Spezifizität dieser Erscheinung, es wurde eben nur aus Kuhmilch das Kasein ausgefällt, während in Menschen- oder Ziegenmilch keine Fällung auftrat. Gleiche Versuche mit gleichem Resultat wurden um dieselbe Zeit von Ehrlich und Morgenroth, sowie unabhängig davon, von A. Wassermann und A. Schütze gemacht. Die letzteren Autoren wiesen zugleich darauf hin, daß man so die Herkunft verschiedener Milcharten feststellen könne. Ferner fand man Präzipitine nach der Vorbehandlung von Kaninchen mit Hühnereiweiß (Ehrlich und Morgenroth, A. Wassermann und Schütze, Myers, Uhlenhuth), Myers erhielt ferner spezifische Antipeptone und Antiglobuline, Pick und Spiro Antialbumosen, Leclainche und Vallée, Stern, Mertens und Zülzer behandelten Tiere mit eiweißhaltigem menschlichen Urin vor und erhielten so ein Serum, daß in dem Eiweißurin spezifische Niederschläge erzeugte. Kowarski erhielt durch Vorbehandeln von Tieren mit pflanzlichem Eiweiß ein Serum, welches in einer Lösung dieses Eiweißes spezifische Präzipitate auftreten ließ. Schütze erzielte ebenfalls mit pflanzlichem Eiweiß sowie mit menschlichem Muskeleiweiß Präzipitine, welche wiederum nur mit dem spezifischen Eiweiß zusammenwirkten. Es folgten so in kurzer Zeit eine ganze Reihe von ähnlichen Arbeiten. Insbesondere die weiteren Forschungen von Uhlenhuth, sowie A. Wassermann hoben aus der Fülle des Materials die grundlegenden Ideen heraus und konnten, vermöge genau ausgearbeiteter Methoden, die praktische Anwendung der gewonnenen Kenntnisse lehren.

Die Wiener Schule wandte sich mehr der theoretischen Seite der Frage zu. Arbeiten von R. Kraus, von Eisenberg und Volk

klärten den näheren Hergang. Es zeigte sich, daß ein bestimmter Zellkomplex im Eiweißmolekül die Eigenschaft hat, bei Injektion in einen fremden Tierkörper die Bildung von Präzipitin zu veranlassen. R. Kraus nannte ihn deswegen Präzipitinogen. Pick konnte durch fraktionierte Fällung mit Alkohol und Ammonsulfat diesen Körper rein darstellen, d. h. ihn von anderen Eiweißbeimengungen trennen. Er fand, daß es ein sehr widerstandsfähiger Stoff ist, der durch 10—15 Minuten langes Kochen in seiner Fähigkeit Präzipitin zu erzeugen nicht geschädigt wird. Über die chemische Konstitution des Präzipitinogens ist sonst ebensowenig bekannt, wie über die der anderen, in der Immunitätslehre vorkommenden, eiweißähnlichen Stoffe. Über den Antikörper, das Präzipitin, sind unsere Kenntnisse noch geringer. Man weiß nur, daß er bei Temperaturen über 60° deutlich geschädigt, über 70° sehr rasch zerstört wird. Durch Ausfällen mit den gebräuchlichen Mitteln ist das Präzipitin nicht isoliert zu erhalten, sondern es ist stets mit verschiedenen Globulinen des Serums vermengt, den Pseudoglobulinen, mit denen es sich in destilliertem Wasser wieder löst. Durch die Einwirkung verdauender Fermente z. B. des Pepsins wird das Präzipitin zerstört. Was die Natur des entstehenden Niederschlags, des Präzipitats, betrifft, so herrscht noch keine Gewißheit, ob es ein vollkommen neuer Körper oder eine Zustandsänderung des Präzipitinogens und Präzipitins darstellt. So viel weiß man, daß die größere Menge des Niederschlags aus dem Immunserum, also aus dem Präzipitin stammt. In verdünnten Säuren und Alkalien löst sich der Niederschlag. Im übrigen haben die Bemühungen, mit physikalisch-chemischen Begriffen und Gesetzen den Präzipitationsvorgang zu erklären, noch zu keinen feststehenden Resultaten geführt. Als das Wesentliche ist also festzuhalten, daß durch das direkte Zusammenwirken des in dem zur Vorbehandlung gebrauchten Serum oder Eiweiß enthaltenen Präzipitinogens und des vom behandelten Organismus gebildeten Präzipitins ein Niederschlag, das spezifische Präzipitat, zustande kommt. Eine Mitwirkung des Komplementes findet nicht statt, man spricht auch nicht von inaktivierten präzipitierenden Seris. In diesem Punkt, dem Fortfall des Komplements, unterscheiden sich die Präzipitine von den Hämolysinen und Zytotoxinen. Sie berühren sich vielmehr mit den Agglutinen, mit denen man sie vielfach identifiziert.

Doch wollen wir hier die theoretische Erörterung abbrechen

und uns wieder der praktischen Seite zuwenden. Einer praktischen Verwendung einer biologischen Reaktion muß notwendig die bündige Darlegung der Spezifizität der Reaktion vorhergehen. Erinnern wir uns jedoch, wie wir mit Ehrlich den Begriff der Spezifizität aufzufassen haben: Wo wir gleiche oder gemeinsame Rezeptoren vorfinden, müssen wir auch gemeinsame, wenn auch graduell verschieden wirkende, Antikörper erwarten. Wir sahen dieses Verhalten beim gleichzeitigen Entstehen von Hämolysinen neben Zytotoxinen. Etwas Ähnliches beobachten wir auch bei den Präzipitinen. Bordet zeigte schon, daß das Serum eines Kaninchens, welches mit Hühnerserum vorbehandelt war, auch mit Taubenserum präzipitierte. A. Wassermann und Schütze, sowie Stern zeigten, daß das Serum von Kaninchen, denen Menschenserum injiziert worden war, auch mit Serum von Affen einen Niederschlag erzeugte. Uhlenhuths Versuche ergaben, daß das Serum von Tieren, die er mit Hühnereiweiß behandelt hatte, auch in dem Eiereiweiß nahestehender Vogelarten Niederschläge hervorrief. Wir haben es hier mit Gruppenreaktionen zu tun, deren Analogie mit den bekannten Erscheinungen des Übergreifens der Agglutinine über verwandte Arten auf der Hand liegt. Sie beweisen nicht etwa, daß die Reaktion nicht spezifisch wäre, sondern nur, daß die betreffenden Arten im wahren Sinne des Wortes blutsverwandt sind. Ein, ebenfalls aus der Seitenkettentheorie hervorgegangener, Beweis dafür ist die Tatsache, daß es nicht gelingt, durch Injektion eines Serums einer Tierart bei einer im zoologischen System sehr nahestehenden Tierart Präzipitine zu erzeugen. Serum von Hühnern, Tauben injiziert, liefert keine Präzipitine für Hühnerserum, Kaninchenserum vermag bei Meerschweinchen die Bildung von Präzipitinen nicht anzuregen. Es kommt dies offenbar daher, daß bei diesen nahestehenden Tierarten das Serum in dem betreffenden Organismus keine Gegengruppen findet, an welche seine Eiweißstoffe gebunden werden, sondern vielmehr gleichartige Gruppen, so daß es zur Auslösung einer Reaktion nicht kommt.

Abgesehen von diesen, wie wir sahen nur scheinbaren Widersprüchen gegen die Spezifizität der Präzipitinreaktion, wurde von allen Autoren die strenge spezifische Zuverlässigkeit der Reaktion angegeben. Wir erwähnten schon die Arbeiten von Fish, Ehrlich und Morgenroth, sowie von A. Wassermann und Schütze, die alle fanden, daß das Serum der mit Kuhmilch vorbehandelten Tiere nur wieder

in Kuhmilch das Kasein ausfällte, nicht aber in Frauen- oder Ziegenmilch. Dagegen brachte wiederum das Serum eines mit Frauenmilch vorbehandelten Tieres nur das Kasein in der Frauenmilch und nicht in der Kuhmilch zum Ausfällen.

Wenn wir nun die bisher erhaltenen Resultate auf die Praxis anwenden, so werden wir finden, daß die Konsequenzen, weit über die Grenzen der Serologie hinausgehen. A. Wassermann machte zuerst darauf aufmerksam, daß man in den Präzipitinen ein Reagens kennen gelernt habe, welches den in der Chemie üblichen an Empfindlichkeit weit überlegen sei. Während man bis dahin in der großen Gruppe des Eiweißes Unterschiede nicht feststellen konnte, — war doch für den Chemiker das Menscheneiweiß von Kuheiweiß nicht zu unterscheiden — so konnte man nun sicher sagen, irgend welche Moleküle sind im Kuhserum anders gruppiert oder beschaffen wie im Serum des Menschen, denn mittels der Präzipitine kann man Menschen- von Kuheiweiß unterscheiden. A. Wassermann gründete hierauf seine Anschauung vom homologen und heterologen Eiweiß, eine Nuance, die bis dahin der Physiologie entgangen war. Insbesondere betonte A. Wassermann die Tragweite dieser Resultate für die Pädiatrie. Man hatte zwar schon lange Unterschiede zwischen Frauen- und Kuhmilch in bezug auf den Fett-, Zucker- und Eiweißgehalt gefunden, jetzt aber war es experimentell bewiesen, daß selbst nach genauem Herstellen der gleichen quantitativen Verhältnisse Kuhmilch und Frauenmilch eben immer artverschieden blieben. Für den Säugling enthält die Frauenmilch das homologe Eiweiß, während in der Kuhmilch ein heterologes Eiweiß als Nahrung geboten wird. Der Säugling hat also bei der Ernährung mit Kuhmilch erst eine Umsetzung in der inneren Struktur des Eiweißes vorzunehmen. A. Wassermann verglich dieses mit dem Arbeiter, von dem man ein stählernes Werkzeug verlangt und ihm einmal weiches Eisen, das heterologe Material, ein andermal schon fertigen Stahl, das homologe Material, zur Verarbeitung gibt. Wie im ersten Falle seine Arbeit eine größere sein wird wie im zweiten, so müsse der Säugling bei Ernährung mit Kuhmilch einen größeren Aufwand an physiologischer Arbeit leisten. Wenn auch nachgewiesen ist, daß der menschliche Organismus jedes zugeführte Eiweiß erst in einer Reihe von chemischen Prozessen in einfache Verbindung zerlegen muß, so ist unbestreitbar, daß die Umwandlung von Kuh- in Menschen-

kasein einen Aufwand an Kalorien erfordert, der bei Ernährung mit Frauenmilch fortfällt. Ob aber dabei nicht noch gewisse, unter Umständen giftige fermentartige Stoffe entstehen können, weiß man nicht, denkbar aber wäre es. Wenn auch ein Teil der Pädiater es abgelehnt hat, alle Konsequenzen der Wassermannschen Lehre zu ziehen, darin sind alle einig, in dem Hinweise Wassermanns einen Grund mehr zu sehen, der natürlichen Ernährung den Vorzug vor der künstlichen, dem homologen Eiweiß den Vorzug vor dem heterologen zu geben.

Auch für die Lehre von der Abstammung des Menschen sind die Präzipitine als Beweis herangezogen worden. Hier hat man sich auf die gemeinsame Präzipitinreaktion nahestehender Tierarten gestützt, um deren Verwandtschaft zu beweisen. Nuttal hat eine große Reihe von Tierarten unter diesem Gesichtspunkt untersucht. Die wesentlichsten Ergebnisse sind oben schon erwähnt. Was das Verhältnis zwischen Affen und dem Menschen betrifft, so ergab sich eine stärkere Wirksamkeit Menschenblut präzipitierenden Serums gegen Serum von Affen der alten Welt, als gegen die der neuen Welt. Uhlenhuth steht nicht an, die durch die Präzipitine erwiesene nahe Verwandtschaft des Affen- und Menschenbluts als ein gewichtiges Argument für die von Lamark, Darwin und Haeckel aufgestellte Deszendenztheorie anzusehen, das den aus der Paläontologie, vergleichenden Anatomie und Entwicklungsgeschichte gefolgerten, gleichzustellen sei. Hingewiesen sei bei dieser Gelegenheit auch auf Versuche, bei prähistorischen Knochenfunden und Mumien die Herkunft biologisch festzustellen; das Ergebnis war jedoch kein einheitliches, die meisten Forscher gaben an, daß es ihnen nicht geglückt sei, in solchem Material noch menschliches Eiweiß nachzuweisen.

Bei der Feinheit der Präzipitinreaktion hegte man auch die Erwartung, mittels geeigneter präzipitierender Sera Eiweiß aus den einzelnen Organen eines Tieres voneinander unterscheiden zu können. Uhlenhuth versuchte zuerst dieses Problem zu lösen, indem er die im Hühnerei enthaltenen Eiweißkörper des Dotters einerseits und des Eiklars andererseits voneinander zu differenzieren suchte. Er konnte auch zeigen, daß das Dotterantiserum mit dem Eiklar keinen Niederschlag erzeugte, ebensowenig wie das Eiklarantiserum mit dem Dotter, während Eiklarserum mit Eiklar und Dotterserum mit Dotter deutliche Präzipitinreaktion gab. Uhlenhuth wählte gerade

das Ei zum Studium dieser Frage, da hier die mechanische Trennung der zu untersuchenden Stoffe leicht durchzuführen ist. Er vermutete mit Recht, daß bei bluthaltigen Organen, namentlich den großen Drüsen, die völlige Befreiung von Blut und Blutserum unmöglich wäre und dadurch eben nicht die gewünschten Organantisera, sondern ein gemeinsames Blutantiserum gewonnen wird. Trotz mancher, anscheinend gelungener, Versuche (Bruck) muß man die Frage dahin entscheiden, daß es bis heute nicht gelungen ist, im allgemeinen die einzelnen Organeiweiße eines Tieres mittels der Präzipitinreaktion zu trennen. Nur ein Organ macht eine Ausnahme, die Kristallinse des Auges, wie schon oben erwähnt wurde. Uhlenhuth fand nämlich, daß ein Menschenblutantiserum mit allen von menschlichen Organen stammenden eiweißhaltigen Säften einen Niederschlag hervorruft, eben mit einziger Ausnahme einer Lösung von Linseneiweiß, die vollkommen klar bleibt. Ebenso gab ein mit Linsensubstanz hergestelltes Linsenantiserum keinen Niederschlag mit Säften von anderen menschlichen Organen, auch nicht mit Kammerwasser, Glaskörper und Blutserum. In diesem Falle war es Uhlenhuth also gelungen zu beweisen, daß ein und derselbe Organismus biologisch verschiedene Eiweißarten enthält. Die weitere Verfolgung dieses Phänomens führte aber zu der ganz neuen und fast paradoxen Erkenntnis, daß die Linse aller Tiere, vom Menschen bis herab zu den Fischen, ein gleichartiges, von dem übrigen Körpereiweiß verschiedenes Eiweiß enthält. Es zeigte sich, daß das Serum eines Kaninchens, dem Uhlenhuth Rinderlinseneiweiß eingespritzt hatte, mit der Lösung von Linseneiweiß des Menschen, Schweines, Huhnes, Frosches usw. unterschiedlos Niederschläge bildet. Uhlenhuth zieht die Folgerung aus diesen Versuchen, wenn er sagt: „Die Linse ist also gleichsam als artfremder Eiweißkörper des tierischen Organismus anzusehen.“ Römer hat als Ophthalmologe diese Tatsachen zur Begründung einer Theorie und Therapie der Cataracta senilis verwandt. Bei Besprechung der Zytotoxine wurde hierauf schon hingewiesen.

Im allgemeinen gelingt es also mittels der Präzipitine nur die Artzugehörigkeit und nicht die Organherkunft einer lösliches Eiweiß enthaltenden Flüssigkeit zu ermitteln. Uhlenhuth und gleichzeitig A. Wassermann und Schütze erkannten scharfblickend, daß hier eine Möglichkeit gegeben war, die biologische Forschung in den Dienst

höchst bedeutsamer praktischer Fragen zu stellen. Sie gingen von dem Gedanken aus, daß es gelingen müsse beim Zusammenbringen einer, Eiweiß von der Tierart x enthaltenden Flüssigkeit mit einem, Serum a präzipitierenden Antiserum, aus dem Auftreten eines Niederschlages oder Klarbleiben der Flüssigkeit zu bestimmen, ob x und a gleichartig oder verschieden seien. Wassermann und Uhlenhuth schlugen daher vor, die Präzipitinreaktion in praxi anzuwenden, wenn es sich um die Unterscheidung von Tier- und Menschenblut handelt. Weitaus am häufigsten ist dann in der Folge diese Wassermann-Uhlenhutsche Methode in der gerichtlichen Praxis angewandt worden. Angesichts der Wichtigkeit dieses Gebietes sei auf diesen Punkt genauer eingegangen.

Wie sich aus dem unmittelbar Vorhergesagten ergibt, handelt es sich bei dem forensischen biologischen Blutnachweis nicht um eine Reaktion die nur Blut nachweist, sondern wir erhalten durch die Präzipitinreaktion nur Auskunft darüber, ob in der untersuchten Flüssigkeit menschliches Eiweiß enthalten ist oder nicht. Dieser wesentliche Punkt ist nicht immer beobachtet worden, und es bedurfte des öfteren Betonen desselben durch A. Wassermann bis darüber Klarheit herrschte. War die Präzipitinreaktion positiv ausgefallen, so konnte das ebensogut durch Sperma, eiweißhaltigen Urin usw. bewirkt sein, wie durch Blut selbst. Es mußte also durch chemische Proben erst noch bewiesen sein, daß das verdächtige Material überhaupt Blutfarbstoff enthielt. Hier ergänzen sich also die biologische und die chemische Prüfung, wo die eine versagt, tritt die andere in ihr Recht. Die chemische Prüfung kann uns aussagen: in dem Material ist Blutfarbstoff enthalten, ob derselbe aber vom Menschen stammt, kann sie nicht entscheiden. Dann erfahren wir durch die Wassermann-Uhlenhuthsche Methode: es ist menschliches Eiweiß in dem betreffenden Material enthalten, und durch die Vereinigung der Ergebnisse ist der bündige Beweis erbracht, daß man es mit Menschenblut zu tun hat. Diesem Standpunkt trug auch die wissenschaftliche Deputation für das Medizinalwesen Rechnung, wenn sie in ihrem Gutachten über die Methode sagt: „Es ist daher dringend geboten, diese vortreffliche Methode, welche natürlich die alten bewährten Methoden des Blutuntersuchungsnachweises nicht verdrängen, sondern nur ergänzen und vervollständigen soll, für die gerichtliche Praxis nutzbar zu machen.“ Ein

anderer Punkt, der bei Beurteilung des Resultates zu beachten ist, ergibt sich aus der oben schon erwähnten Gruppenreaktion zwischen Menschen- und Affenblut. In der Praxis dürfte bei uns diese Möglichkeit kaum zu berücksichtigen sein.

Wir wollen nun im folgenden uns den Gang einer solchen forensischen Untersuchung, an der Hand eines praktischen Falles vorstellen.

In X ist ein Mord geschehen, verdächtig und in Untersuchung befindlich ein gewisser Y. Man hat in seinem Besitz ein Messer gefunden, an dem Blutspuren zu bemerken waren, außerdem fand man an seiner Kleidung und Wäsche auf Blut verdächtige Flecken. Die Mordtat liegt mehrere Monate zurück, der Verdächtige leugnet die Tat und behauptet die Flecke rührten von Hühnerblut her. Der Staatsanwalt veranlaßt die Einsendung der verdächtigen Kleidungsstücke und des Messers an eine zur Vornahme der Untersuchung behördlich autorisierte Untersuchungsstelle.

Dort benötigt man in erster Linie ein Serum, das mit Menschenserum präzipitiert. Dieses beschafft man sich, indem man ein Kaninchen mit Menschenblut oder Menschenblutserum vorbehandelt. Man beginnt mit 1 ccm defibrinierten Blutes oder Serums, das dem Kaninchen in die Ohrvene gespritzt wird. Nach fünf Tagen wiederholt man dieses mit 2 ccm, nach zehn Tagen mit 3 ccm. Dieser Modus hat sich erfahrungsgemäß am besten bewährt. Am 15. Tage wird das Tier aus der Karotis möglichst aseptisch entblutet, durch Absetzenlassen des Koagulums wird man meist ein vollkommen klares Serum gewinnen. Sollte das Serum trübe sein, so muß es durch besondere Filter (siehe Uhlenhuth und Weidanz: Technik des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens) geklärt werden, bis die unerläßliche Klarheit erlangt ist. Sodann wird das Serum austitriert. Hierbei ist das Innehalten gewisser Mengen zu beobachten. Um immer mit Serum von konstantem Gehalt an Präzipitin zu arbeiten, gehen Wassermann und Schütze folgendermaßen vor: Auf Leinwandstücken werden je 0,1 ccm defibriniertes Menschenblut gebracht. Die Flecken läßt man antrocknen, löst sie nach einigen Tagen mit je 5 ccm 0,85 % Kochsalzlösung ab, filtriert in Reagenzgläser, zu denen man dann abfallende Mengen des zu prüfenden Serums von 1—0,1 ccm herab zusetzt. Wassermann und Schütze bezeichnen nun ein Serum, von dem 1 ccm unter diesen Verhältnissen nach einstündigem Verweilen bei 37° deutliche Flockenbildung erzeugt, das

„Normalpräzipitierungsserum“ und die in 1 ccm desselben enthaltene Menge an Präzipitin als „Präzipitierungseinheit“. Wassermann und Schütze wählen solche Sera, die zwei Präzipitineinheiten enthalten, von denen also 0,5 ccm unter obigen Verhältnissen deutliche Flockenbildung zeigt. Uhlenhuth zieht hochwertigere Sera vor, läßt aber die Reaktion bei Zimmertemperatur vor sich gehen. Selbstverständlich muß auch die Spezifität des Serums geprüft werden.

Ist man also im Besitze eines geeigneten Serums, so geht man an die Verarbeitung des Materials. Die am Messer haftenden Spuren werden mit ausgeglühtem Skalpell abgekratzt, in einem Schälchen gesammelt, mit wenig Kochsalzlösung übergossen und nach einigem Stehen durch Papierfilter geklärt. Aus der Wäsche und Kleidung werden die verdächtigen Stellen ausgeschnitten, mit steriler Schere zerkleinert und ebenfalls eine Zeitlang in Kontakt mit physiologischer Kochsalzlösung gebracht. Ein Teil des Materials soll jedoch zurückbleiben, um die chemische Prüfung damit anzustellen. Sodann geht man zum eigentlichen Versuch vor.

In ein kleines Reagenzgläschen bringt man die filtrierte klare Aufschwemmung aus den Flecken und dazu die doppelte Menge des Menschenantiserums. In ein zweites Gläschen eine Aufschwemmung eines heterologen Blutserums, z. B. Rinderblutes, ebenfalls mit der doppelten Menge des Menschenantiserums. In ein drittes Röhrchen gießt man Menschenantiserum allein, in ein viertes Aufschwemmung der Blutflecken mit Serum eines unbehandelten Kaninchens, in ein fünftes etwas Aufschwemmung der Flecken allein. Da in unserem Falle der Angeklagte das Blut als Hühnerblut bezeichnet, muß noch die Nachprüfung dieser Angabe erfolgen. Man befolgt genau die gleiche Anordnung, nur ist nun ein Serum nötig, das man, in derselben Weise wie oben dargelegt, durch Injektion von Hühnerblut erhalten hat. Wir haben also folgende Röhrchen im Versuch:

1. Fleckenaufschwemmung	+	Menschenantiserum	Alle verwandten Geräte müssen peinlich sauber und steril, die Flüssigkeiten absolut klar sein.
2. Rinderblutaufschwemmung	+	„	
3. Fleckenaufschwemmung	+	Normalkaninchenserum	
4. —		Menschenantiserum	
5. Fleckenaufschwemmung		—	
6. „	+	Hühnerantiserum	
7. Rinderblutaufschwemmung	+	„	
8. —		„	

Nach einer Stunde sehen wir in Röhrchen 1 flockige Trübung, alle übrigen Röhrchen sind klar. In diesem Fall hat also der Versuch ergeben, daß in dem Flecken menschliches und kein Hühnereiweiß enthalten war. Sollten in den Kontrollröhrchen Trübungen auftreten, was aber bei peinlich sauberem Arbeiten nicht vorkommen dürfte, so müßte der Versuch wiederholt werden. Nun wird die chemische Prüfung mit den bekannten, hier nicht näher zu erörternden Methoden vorgenommen. Ergibt sich dabei die Anwesenheit von Blutfarbstoff, so ist der Untersucher berechtigt, sein Gutachten dahin abzugeben, daß die Flecken mit Sicherheit von Menschenblut herstammen.

Die Diskussion über die Wassermann-Uhlenhuthsche Methode des forensischen Blutnachweises ist heute geschlossen; in fast allen Ländern ist sie gesetzlich eingeführt und hat schon oft in juristisch höchst unklaren Fällen die sichere Entscheidung gebracht. Uhlenhuth teilt einen Fall mit, wo ein Todesurteil, trotz des Leugnens des Angeklagten, auf den positiven Ausfall der Reaktion hin gefällt worden war, und der Täter erst kurz vor der Hinrichtung ein Geständnis ablegte.

Auch die Methodik steht seit den Arbeiten Wassermanns und Uhlenhuths fest. Von Änderungen ist nur der Vorschlag von Neißer und Sachs zu erwähnen, an Stelle der Präzipitinreaktion die Komplementbindungsmethode zum Nachweis der verschiedenen Eiweißarten zu benutzen. Wir haben in dieser Methode von allen bisher bekannten die empfindlichste biologische Reaktion zu erblicken. Die Ausführung ist aus der Abhandlung über die Hämolysine schon bekannt. Dem Vorteil der großen Empfindlichkeit steht als Nachteil die ungleich kompliziertere Technik gegenüber. Damit müßte man sich abfinden, wenn die Ergebnisse in der forensischen Praxis so viel bessere wären. Dem ist aber nicht so. Wie an anderer Stelle schon auseinandergesetzt ist, sind eine große Reihe von Fehlerquellen zu berücksichtigen. Uhlenhuth zeigte nun, daß ein Teil der in der forensischen Praxis am häufigsten vorkommenden Materialien, wollene Stoffe, Strümpfe, Leder, Schweiß usw. an sich schon das Phänomen der Komplementbindung geben. Würde also Blut von solchem Material abgekratzt, so kann die Reaktion auch schon dadurch ausgelöst werden. Andererseits ist eine übergroße Empfindlichkeit in forensischen Fällen nicht erwünscht. Es könnten, etwa durch un-

vorsichtige Behandlung des zu untersuchenden Materials nachträglich Spuren menschlichen Eiweißes an demselben haften bleiben, die bei der Wassermann-Uhlenhuthschen Methode gar nicht bemerkt werden, während die Komplementbindung da fatale Irrtümer ergeben könnte. Dementsprechend haben die meisten Gutachter über den Wert der Neißer-Sachsschen Methode in forensischer Beziehung sich dahin ausgesprochen, daß die Wassermann-Uhlenhuthsche Methode stets die entscheidende sei. Zur Demonstration vor dem Richter eigne sich die Komplementbindung wegen ihres eindringlichen und sinnfälligen Resultates allenfalls (Gaffky und Wassermann, Uhlenhuth).

Auf denselben Prinzipien, wie die Anwendung beim forensischen Blutnachweis, beruht die Ausdehnung der biologischen Methode auf die Fleischbeschau im weitesten Sinne und bei der Nahrungsmittelprüfung. Sie ist auch hier durch das Gesetz vorgeschrieben. Bei der Fleischbeschau handelt es sich namentlich darum, die Einfuhr verbotenen, geschlachteten Fleisches zu verhindern. Es ist im Deutschen Reich gesetzlich verboten geschlachtetes Fleisch in Stücken, die weniger als 4 kg wiegen, einzuführen. Fleisch von Einhufern (Pferd, Esel usw.) darf überhaupt nicht eingeführt werden. Um nun in Fällen, wo die Artzugehörigkeit des Fleisches zweifelhaft scheint, eine Entscheidung zu liefern, ist der die Einfuhrkontrolle ausübende Tierarzt verpflichtet, die biologische Methode anzuwenden oder ausführen zu lassen. Die Versuchsanordnung ist im wesentlichen die gleiche wie bei dem Blutnachweis; aus der Art des Materiales ergeben sich gewisse Verschiedenheiten, namentlich in der Verarbeitung desselben. Genau zusammengestellt finden sich diese bei Uhlenhuth und Weidanz, „Technik und Methode des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens“. Desgleichen wird die biologische Methode mit Vorteil benutzt bei der Untersuchung zubereiteter Nahrungsmittel, namentlich von Würsten, Hackfleisch usw. behufs Feststellung etwaiger Zumischung minderwertiger Fleischsorten. In der Regel wird es sich hier um Auffindung von Pferde- und Hundefleisch handeln; man muß sich also Pferde- resp. Hundeantisera herstellen. Hier empfiehlt es sich, hochwertige Sera zu verwenden, da das zu untersuchende Material allerlei Prozeduren überstanden hat (Räuchern, Würzen, eventuell Kochen), durch welches die in ihm enthaltenen Präzipitine geschädigt werden können. Im übrigen ist die Methodik im all-

gemeinen unverändert. Nur soll man hier, namentlich wenn die Untersuchung gekochten Materiales erforderlich ist, die Komplementbindungsmethode als Beihilfe heranziehen. Von ärztlichem, wenn auch weniger von allgemeinem Interesse ist es, daß es mit der Präzipitierungsmethode gelang, bei einer Reihe von künstlich hergestellten Nährpräparaten, die Zusammensetzung ausfindig zu machen, wobei sich herausstellte, daß die Beschaffenheit des Präparates durchaus nicht immer der auf der Etikette vermerkten entsprach. (Gruber und Horiuchi).

Die bisher behandelte Bedeutung und praktische Verwertung der Präzipitine liegt außerhalb des rein klinischen Gebietes. Die Rolle, welche die Präzipitine bisher in der Pathologie spielen, ist auch eine geringere. Der Grund hierfür ist nicht schwer aufzufinden. Nach den Arbeiten von Paltauf und A. Wassermann sind die Präzipitine mit den Agglutininen identisch; es sind dieselben Körper, die als sichtbare Reaktion, je nach den Versuchsbedingungen, entweder als Agglutinine die Bakterienzellen aus einer homogenen Aufschwemmung ausfällen oder als Präzipitine in einer Lösung von Zelleneiweiß eine Ausfällung hervorrufen. Es ist die verschiedenartige Manifestation des gleichen Körpers. Da nun bei den Infektionskrankheiten, deren Erreger man kennt und in Reinkultur züchten kann, die Agglutinationsreaktion die weitaus bequemere ist, so wird sie eben viel häufiger in praxi angewandt. Es hat mehr theoretischen Wert, wenn nach dem Vorgang von R. Kraus das Verhalten der Bakterienpräzipitine bei den einzelnen Mikroorganismen untersucht würde. Man hat spezifische Präzipitine bei Choleravibrionen, Pestbazillen, Typhusbazillen, Diphtherie, Bacterium coli, den Kapselbakterien usw. gefunden. Wo wir beim agglutinierenden Serum Übergreifen der Reaktion auf mehrere Gruppen finden, wie bei Typhus- und Paratyphusbazillen, oder wo das agglutinierende Serum große Schwankungen, je nach den Stämmen zeigt, wie bei Bacterium coli, zeigen die Präzipitine das gleiche Verhalten. Man hat die klinische Verwertung der Präzipitine denn auch mehr bei Krankheiten versucht, deren Erreger teils unbekannt, teils nicht in Reinkultur züchtbar sind.

Eine größere Reihe von Versuchen liegen bei Fällen von Helminthiasis vor. Bei Tierversuchen mit Taenia mediocanellata konnten Flexeder und Strepkal zeigen, daß das Serum vor-

behandelter Kaninchen in einem Auszug von Proglottiden Niederschläge erzeugte, während Langer dieselbe Versuchsanordnung mit negativem Ergebnis anstellte. Bei Kranken, die Tänien beherbergten, gelang es ihm nicht Präzipitine nachzuweisen. Dagegen veröffentlichten Jaan und van den Velden einen Versuch, indem sie im Serum eines Patienten, bei dem ein Bothriozephalus schmarotzte und leichte Anämie und spinale Störungen bestanden, Präzipitine nachwiesen, allerdings ist die Spezifizität nicht durch genügende Kontrollen bewiesen. Von französischen und englischen Autoren wurden Präzipitine auch bei Echinokokkenerkrankung gefunden und namentlich von den letzteren, Wels und Chapman, als recht wertvolles diagnostisches Zeichen angegeben. In der Veterinärmedizin werden Präzipitine bei der Diagnose des Rotz angewandt. Doch ist in neuester Zeit bei allen den genannten Krankheiten an Stelle der Präzipitine die Komplementbindungsmethode zur Diagnose benutzt worden.

Maragliano gibt an, bei malignen Tumoren Präzipitine im Serum der Patienten gefunden zu haben, und Kelling gründete eine ganze Theorie über die Pathogenese der malignen Tumoren auf angeblich gelungene Präzipitierungsversuche.

Besondere Beachtung verdienen die Versuche, mittels der Präzipitine eine Serodiagnostik der Syphilis auszubauen, nachdem man im Serum luetischer Kranker spezifische Präzipitine gefunden hatte. Die ersten Versuche in dieser Hinsicht veröffentlichte Nagelschmidt Er glaubt im Serum von Kaninchen, denen er luetisches Blut eingespritzt hatte, neben den dabei entstehenden normalen Präzipitinen gegen menschliches Serum durch eine besondere Methode, die auf dem, von Ehrlich angegebenen, Prinzip der partiellen oder elektiven Absättigung beruht, noch spezifische Luespräzipitine nachgewiesen zu haben. Es ist bekannt, wie dann durch die Entdeckung A. Wassermanns das Problem der Serodiagnose der Syphilis mittels der Komplementbindungsmethode gelöst wurde. Weitere Versuche, diese Methode durch Präzipitierungsverfahren zu ersetzen, konnten keine praktische Bedeutung mehr erlangen. Fornet und Schereschewski gaben eine solche Methode an. Sie überschichteten im Reagenzglas ein sicher luetisches Serum mit dem Serum des auf Lues zu untersuchenden Kranken. Trat dabei an der Berührungsschicht eine Trübung auf, so sei das eine durch „antisyphilitische Stoffe“ be-

wirkte Reaktion, das fragliche Serum sei luetisch, denn normale Sera gäben keine Trübung. Bei Nachprüfungen hat sich jedoch herausgestellt, daß die allerdings einfache Reaktion unsichere, für die Klinik unbrauchbare Resultate lieferte.

Porges und Meier benutzten ebenfalls die Präzipitine um das Wesen der die Wassermannsche Reaktion gebenden Stoffe zu erforschen. Es hatte sich herausgestellt, daß das wirksame Prinzip in dem von Wassermann angegebenen Antigen, dem Leberextrakt, in Alkohol löslich war, also dem Lezithin nahestehen mußte. Dementsprechend untersuchten Porges und Meier ob etwa in luetischen Körperflüssigkeiten ein Antilezithin enthalten sei. Sie fanden dabei, daß tatsächlich die meisten luetischen Sera imstande sind, in einer Suspension von Lezithin in physiologischer Kochsalzlösung eine flockige Trübung hervorzurufen. In der Folge fand man dasselbe Verhalten, wenn man an Stelle des Lezithins Suspensionen von Natrium glycocholicum anwandte. Schließlich sei noch erwähnt, daß Meier angibt, das gleiche Phänomen beobachtet zu haben, wenn er luetisches Serum mit destilliertem Wasser stark verdünnte.

Alle diese Methoden sind theoretisch interessant; indessen scheint es sehr fraglich, ob sie mit spezifischen Präzipitinen, im biologischem Sinn, etwas zu tun haben, oder ob es sich hier nicht vielmehr um physikalisch-chemische, unspezifische Zustandsänderung kolloider Stoffe handelt. Die Frage ist noch nicht geklärt.

Ob durch weitere Arbeiten die Bedeutung der Präzipitine für die Klinik noch erweitert werden wird, muß von der Entwicklung der Forschung abgewartet werden. Bis heute jedenfalls liegt die Hauptbedeutung der Präzipitine einmal in sich selbst, als biologisches Phänomen, sodann in ihrer Anwendung auf die Praxis.

Sachregister[1]).

Abkürzungen: Kb. = Komplementbindung,
W.R. = Wassermannsche Reaktion.

A.

Aalserum, hämolytische Wirksamkeit des 1.
Aalserumhämolysin, Konstitution 19.
Abdominalkarzinom, Serodiagnose bei 66.
Abort, W.R. bei 87.
Absorption, elektive der Hämagglutinine 61.
— — der Komplemente 42.
— — der Normalambozeptoren 20.
Addiment 14.
Äther, Zerstörung von Komplement durch 49.
Affenblut, Differenzierung durch Kb. 72.
— — von Affensperma durch Kb. 72.
— — von Menschenblut durch Kb. 72.
Agglutination, Definition 60.
Agglutinine, Bedeutung der 63.
— Beziehungen zu den Präzipitinen 98.
Agglutinoide 63.
Albuminurie, Präzipitation bei 97.
Albumosen, Kb. durch 53.
Alexin, Begriff 3.
— Beziehung zu den roten Blutkörperchen 11.
— Bindung an die Substanee sensibilatriee 13.
— Eigenschaften 3ff.
— Rolle bei der Bakteriolyse 6, 17.
— Rolle bei der Hämolyse 3ff., 17.
Alexin, Trennung von der Substance sensibilatriee 11ff.
Alkalien, Beeinflussung der Komplemente durch 42, 48.
— gallensaure als Antigen bei der W.R. 78.
Alkohol, Zerstörung der Komplemente durch 49.
Ambozeptoide, komplemeutophile bei der W.R. 85.
— — Definition 32.
— — Entstehuug 32.
— — Wirkungsweise 32.
— zytophile, Definition 32.
— — Gewinnung 32.
— — Wirkungsweise 32.
Ambozeptor 24—32.
— Abspaltung des veraukerten 29.
— autolytische in normalen Kaninchenseris 27.
— bakterizider, Bildungsort 32.
— — Bindung hämolytischer Komplemente durch 54.
— Begriff 13.
— Beziehungen zum Komplement 13, 44, 54—55.
— — zur Zelle 13—14, 44.
— Bindung an Erythrozyten 14, 18, 32, 43.
— — — — in salzfreien Lösungen 49.
— — durch Erythrozytenstromata 32.

[1]) Bearbeitet von Dr. J. Leuchs.

Ambozeptor, Einfluß der Temperatur auf die Bindung 27.
— Erzeugung durch Erythrozytenstromata 31.
— gegen Flimmerepithelien usw. Wirksamkeit auf homologe Erythrozyten 31.
— gegen gelöste Eiweißstoffe 57, 68.
— hämolytischer 24—32.
— — Beziehungen zum Komplement 44.
— — Bildungsort 32.
— — Bindung von bakterizidem Komplement 54—55.
— komplementophile Gruppe des 14.
— — — — Avidität der 12, 18.
— — — — Steigerung der Avidität der 44.
— lytischer bzw. nicht lytischer 68.
— Reversibilität der Biudung an die Zelle 28.
— Rolle bei der Hämolyse 14, 24.
— Spezifität 14.
— Verhalten gegen Wärme 25.
— Vermehrung durch den Immunisierungsprozeß 21.
— zytophile Gruppe 14.
— — — Avidität der 12, 18, 45.
— — — Spezifität der 14.
Ambozeptoreinheit, Definition 28.
Ammenuntersuchung, W.R. bei der 87—88.
Anchylostomiasis, Serodiagnose durch Kb. 77.
Anthrakozidin, Begriff 37.
Antiagglutinine 63.
Antialbumosen, Nachweis durch Präzipitation 97.
Antiambozeptor 47.
— komplementophiler 47.
— zytophiler 47.
Antiautolysine 24.
Antiepithelserum, Darstellung durch Injektion von Flimmerepithel 92.
— — — — — Frauenmilch 92.
— — — — — Kuhmilch 92.
— — — — — Tumorextrakt 92.
Antifermente, Nachweis durch Kb. 77.
Antigene, Begriff 16.
— Nachweis durch Kb. 56, 69, 70ff.
— Veränderung durch Behandlung mit Azeton 61.
— — — Erhitzung 58, 61.
Antiglobulin, Nachweis durch Präzipitation 97.
Antihämolysine 46—53.
— Begriff 46.
— Darstellung 46.
Antikomplement 47.
Antikörper, Bordetscher 58.
— gegen die Kristallinse im Serum des Menschen, Nachweis durch Kb. 94.
— gegen Fermente, Nachweis durch Kb. 77.
— Nachweis durch Kb. 68, 74ff.
— — — — in künstlichen Immunseris 75, 76.
— quantitative Austitrierung durch Kb. 76.
Antileukotoxin 91.
Antilezithin 110.
Antipepton, Nachweis durch Präzipitation 97.
Antiserum, gegen Corpus luteum, Kb. mit 94.
— Veränderung durch Erhitzung 58.
Antithyreoidin 95.
Antitoxine, Begriff 7.
— Bindung durch Toxin 8ff.
— gegen Tetanusgift, Natur der 9.
— Natur der 8.
— Zustandekommen der neutralisierenden Wirkung der 8.
Antituberkulin, Nachweis durch Kb. 75.
Aortenaneurysma, W.R. bei 87.
Aorteninsuffizienz, W.R. bei 87.
Ascaris lumbricoides, Serodiagnose durch Kb. 77.
Autohämolysine, bei paroxysmaler Hämoglobinurie 27.
— bei progressiver Paralyse 27.
— in normalen Kaninchenseris 27.
Autolysine 23—24.
— Begriff 23.
Autozytotoxine 95.

B.

Bakterien, Differenzierung durch Kb. 73—74.
Bakterienagglutinine, Bindungsgesetze bei den 60.
Bakterienemulsionen, Komplementabsorption durch 53.
— spezifische Kb. mit 68
Bakterienextrakte, spezifische Kb. mit 69 ff.
Bakterienpräzipitine 96, 108.
— Gruppenreaktion bei den 108.
Bakteriolyse, Analogie mit der Hämolyse 4, 6.
— Hemmung in salzarmen Medien 49.
Bakteriozidine 5.
Bariumsalze, Beeinflussung der Komplemente durch 49, 85.
Basedowsche Krankheit, Behandlung mit Antithyreoidin 95.
Bauersche Modifikation der W.R. 83.
Blutkörperchen, rote, Vergleich der intra- und extrazellulären Auflösung der 39.
Blutnachweis, chemischer bzw. spektroskopischer als Ergänzung des biologischen durch Kb. 71.
— — — — — — des biologischen durch Präzipitation 103.
— durch Kb. 69, 71—72, 106.
— — Präzipitation 103 ff., s. a. Eiweißdifferenzierung.
— — — Ausführung 105.
— — — Austitrierung des Antiserums 104.
— — — Beurteilung des Ergebnisses 106.
— — — Gruppenreaktionen 104.
— — — Herstellung des Antiserums 104.
— — — Prüfung des Antiserums auf Spezifität 105.
— — — Verarbeitung des Untersuchungsmaterials 105.
Blutplasma, Gewinnung von fibrinferment- und anthrakozidinfreiem 37.
Blutplasma, Komplement im 36.
Botriozephalus, Serodiagnose durch Präzipitation 109.

C.

Cataracta senilis, Entstehung durch Zytotoxinwirkung 94—95, 102.
Cholera, Antigennachweis durch Kb. bei 73.
— Antikörpernachweis durch Kb. bei 75.
Choleravibrionen, Differenzierung von choleraähnlichen Vibrionen durch Kb. 74.
— spezifische Präzipitine gegen 108.
Cholestearin, als Antigen bei der W.R. 78.
Corpus luteum, Kb. mit Antiserum gegen 94.

D.

Dermatologie, W.R. in der 84—86.
Desmon 13.
Deszendenztheorie, Präzipitation zur Stütze der 101.
Diphtheriebazillen, Differenzierung von Pseudodiphtheriebazillen durch Kb. 74.
Diphtheriebazillen, spezifische Präzipitine gegen 108.
Diphtheriebazillenambozeptor, Nachweis durch Kb. 68.
Distoma hepaticum, Serodiagnose durch Kb. 77.
von Dungernsche Modifikation der W.R. 83.
Dysenteriebazillen, Differenzierung durch Kb. 74.

E.

Echinokokkus, Serodiagnose durch Präzipitation 109.
— — — Kb. 77.
Ehekonsens, W.R. bei Erteilung des 88.
Eiweiß, antikomplementäre Wirkung 53.
— homologes für die Säuglingsernährung 100.
Eiweißambozeptoren, Nachweis durch Kb. 57, 68.

Eiweißdifferenzierung, biologische durch Kb. 69, 71—72.
— — — Präzipitation 100ff.
— — — — bei der Fleischbeschau 107.
— — — — bei der Nahrungsmittelprüfung 107.
— — — — bei Mumien 101.
— — — — bei prähistorischen Knochenfunden 101.
— — — — bei Prüfung künstlicher Nährpräparate 108.
— — — — zur Unterscheidung von Eidotter und Eiklar 101—102.
— — — — zur Unterscheidung von Organeiweiß 102.
— — — — zur Unterscheidung von Tier- und Menschenblut 103ff., s. a. Blutnachweis.
Eiweißniederschläge, Komplementabsorption durch 53.
Eiweißpräzipitine 96—97.
Eklampsie, Entstehung durch Zytotoxine 94.
Endstück, Begriff 50.
— Beziehung zur ambozeptorbeladenen Blutzelle 50.
— Thermolabilität 50.
— Trennung vom Mittelstück durch Kälte 50ff.
— — — — in saurer Lösung 51.
Epithelzellen, Zytotoxine gegen 105.
Exsudate, Komplementgehalt der 33.

F.

Febris recurrens Kb. bei 76.
— — Kb. mit Luesantigen bei 79.
Fermente, Antikörpernachweis durch Kb. 77.
— Einfluß auf die Komplementwirkung 49.
Fischeier, Differenzierung von Fischfleisch durch Kb. 72.
Fischgeschlechtszellen, Differenzierung durch Kb. 72.
Fischspermatozoen, Differenzierung von Fischfleisch 72.
Fleischverfälschung, Feststellung durch Kb. 72.
— — — Präzipitation 107.
Flimmerepithelien, Darstellung von Hämolysin mit 31.
— Verhalten gegen zytotoxische Sera 90.
Frambösie, Kb. mit Luesantigen bei 79.
Frauenmilch zur Darstellung von Antiepithelserum gegen Mammakarzinom 92.

G.

Gelatine, Absorption von Komplement durch 53.
Glykogen, Komplementabsorption durch 53.
Gonokokkeninfektion, Antigennachweis durch Kb. bei 73.
— Antikörpernachweis durch Kb. bei 75.
Gruppenreaktion bei der Kb. 57.
— bei der Präzipitation 99.
Gynäkologie, W.R. in der 87—88.

H.

Haifischplasma, freies Komplement im 36.
Hämagglutinine 60—63.
— Abspaltung gebundener durch Hitze 62.
— Beziehungen zu den Ambozeptoren 61.
— — zu den komplexen Hämolysinen 61.
— — zu den Präziptinen 62.
— Bindung in der Kälte 62.
— Bindungsgesetze bei den 60—61.
— Definition 60.
— elektive Absorption 61.
— Konstitution 62.
— Rezeptorencharakter 63.
— Resistenz gegen Wärme 61.
— Schädigung durch Chemikalien 63.
— — durch Hitze 63.
— Spezifität 60.
— Trennung von den Ambozeptoren durch Kälte 62.
— Vielheit 61.
Hämoglobinurie, paroxysmale 27, 64.

Hämoglobinurie, paroxysmale, W.R. bei der 87.
Hämolyse, Begriff 2.
— durch Immunhämolysine, Analogie derselben mit der künstlichen Immunität gegenüber Bakterien 4ff.
— Hemmung bei Salzmangel 49.
— Komplementverbrauch bei der 45.
— Mechanismus der 2ff.
— prognostische Bedeutung bei Infektionen 64.
— Spezifität 2.
Hämolysine, Begriff 2.
— bei paroxysmaler Hämoglobinurie 27.
— bei progressiver Paralyse 27.
— Beziehungen zu den Präzipitinen 98.
— des normalen Blutserums 2, 16—22.
— Entstehung durch Vorbehandlung mit Organzellen 25, 31.
— Erzeugung auf immunisatorischem Wege 2.
— Gewinnung durch Extrahierung von Organen 40.
— im Antiepithelserum 92.
— im spermatoxischen Serum 91.
— im Serum Krebskranker 65.
— praktische Bedeutung der 63—88.
Hämolysinwirkung, Aufhebung durch Antihämolysine 46—47.
— — durch nicht spezifische Stoffe 47ff.
— Beschleunigung durch Antiambozeptoren 47.
— Mechanismus 43ff.
Hämotoxine, Begriff 2.
Hechtsche Modifikation der W.R. 83.
Hefe, Komplementabsorption durch 53.
Heilsera, Wertbemessung durch Kb. 76.
Helminthiasis, Präzipitation bei 108.
Hepatotoxine, Begriff 89.
— Wirksamkeit 93.
Hilfskörper, Begriff 13.
Humor aqueus, Komplementgehalt des 33.
Hundefleisch, Nachweis in Nahrungsmitteln durch Präzipitation 107.
Hundeserum, normales, hämolytische Fähigkeit desselben 1, 17.
Hyperleukozytose, Beziehungen zum Komplementgehalt des Serums 40.

I.

Ictus immunisatorius 24.
Idiotie, W.R. bei 87.
Immunambozeptor, Abspaltung von der ambozeptorbeladenen Zelle durch Erhitzung 29.
— Avidität der bindenden Gruppen 26, 45.
— Einfluß der Temperatur auf die Bindung des 27.
— Thermostabilität 25.
Immunität gegen Bakterien 4ff.
Immunkörper, Begriff 13.
Immunserum, Austitrierung des Antikörpergehaltes durch Kb. 76.
Immunserum, bakterizides 4ff.
— — Spezifität 5.
— — Unterschied gegenüber dem Normalserum 21—22.
— — Wirkungsweise 5.
— hämolytisches, Steigerung der Wirksamkeit durch Komplementzusatz 21.
Immunisierung, allgemeines Gesetz der 15.
Isolysine 23—24.
— Begriff 23.
— Darstellung 23.
— Entwicklungsbedingungen 24.
— im Serum bei Infektionskrankheiten 66.
— im Serum bei progressiver Anämie 66.
— im Serum Krebskranker 65ff.
— im Serum Krebskranker, komplexe Konstitution der 66.
— im Serum Tuberkulöser 66.
— komplexe Konstitution der 23.
— Nachweis im Organismus Krebskranker nach Elsberg 67.
Isozytotoxine 95.

K.

Kaltblütersera, Gehalt an thermolabilem Komplement 48.

Kälte, zur Konservierung von Komplement 52.
Kältetrennungsversuch zur Scheidung von Alexin und Substance sensibilatrice 11ff.
— zur Spaltung des Komplements 50.
— zum Nachweis der komplexen Konstitution der normalen Hämolysine 18.
Kalziumsalze, Wirkung auf Komplemente 49.
Kammerwasser, W.R. mit 88.
Kapselbakterien, Differenzierung durch Kb. 74.
— spezifische Präzipitine gegen 108.
Kasein, Ausfällung aus Milch durch Milchantiserum 97, 100.
Keuchhusten, Antikörpernachweis durch Kb. 75.
Kieselguhr, Komplementabsorption durch 53.
Kohle, Komplementabsorption durch 53.
Kokken, Differenzierung durch Kb. 74.
Kolibazillen, Differenzierung von Typhus- und Paratyphusbazillen durch Kb. 74.
— spezifische Präzipitine gegen 108.
Komplement, bakterizides 41.
— — Bindung an hämolytischem Ambozeptor 55.
Komplemente, Bindung dominanter und nicht dominanter eines Serums durch ambozeptorbeladene Blutzellen 44, 54.
Komplement, Fähigkeit die homologe Blutkörperchenart unter dem Einfluß eines heterologen Normalambozeptors zu lösen 17, 18.
— Gewinnung aus Leukozyten 39.
— — aus leukozytenreichen Organen 40.
— hämolytisches 33—45.
— — Absorption durch Bakterienaufschwemmungen 53.
— — — durch chemisch definierte Stoffe 53, 85.
— — — durch Eiweißsubstanzen 53.
— — — durch Hefe 53.
— — — durch Präzipitate 53, 57.
— — — durch Stromata 53.
Komplement, hämolytisches, Bau 42.
— — Begriff 14, 33.
— — Beziehungen zum Ambozeptor 13, 44.
— — — zu den Blutzellen 11, 43.
— — Bindung an bakterizide Ambozeptoren 54.
— — — durch Organzellen 39.
— — Differenzierung durch Alkali 42.
— — — durch Filtration 20, 41.
— — — durch Hitze 42.
— — — durch Papainverdauung 42.
— — — durch Partialantikomplemente 42.
— — — durch spezifische Bindung 42.
— — dominantes, Definition 31.
— — — Bindung des 44ff.
— — Fermentnatur 40.
— — haptophore Gruppe 42.
— — Inaktivierung 48.
— — — durch Alkalien 48.
— — — durch Säuren 48.
— — — durch Wärme 42, 48.
— — Komponenten 42, 50.
— — Konservierung 52.
— — — durch Eintrockuen 52.
— — — durch Kälte 52.
— — — durch Salzzusatz 52.
— — Natur des 40.
— — Reversibilität des inaktivierten 49ff.
— — Spaltung durch Dialyse 50.
— — — durch Kälte 50—51.
— — — durch Säure 51.
— — Thermolabilität 48.
— — Thermostabilität 48.
— — Trennung vom Ambozeptor durch Kälte 11ff.
— — Ursprung 36ff.
— — — aus Leukozyten 36.
— — Veränderung durch Inaktivierung 42.
— — Vielheit 20, 41, 54—55.
— — Vorkommen 33.
— — — im Blut 33.
— — — in Exkreten 33.

Komplement, hämolytisches, Vorkommen im Humor aqueus 33.
— — — in der Lumbalflüssigkeit 33.
— — — in der Milch 33.
— — — in Transsudaten 33.
— — Wirkungsmechanismus 43ff.
— — Zerstörung durch Alkalien 48.
— — — durch Alkohol 49.
— — — durch Äther 49.
— — — durch destilliertes Wasser 52.
— — — durch Fermente 42, 49.
— — — durch fluoreszierende Stoffe 49.
— — — durch Hitze 48.
— — — durch Licht 48, 49.
— — — durch Papain 49.
— — — durch Säuren 48.
— — zymotoxische Gruppe 42.
— Nachweis im Blut beim lebenden Tiere 37, 38.
— — im Plasma 36, 37.
— Vorkommen im Innern lebender Leukozyten 39.
Komplementbindung, spezifische 53 bis 60, 67—88, 106—108.
— — als Kontrollmethode der Präzipitation 108.
— — Ambozeptornachweis durch 55 bis 56, 67.
— — Ambozeptornatur der komplementbindenden Stoffe 57—58.
— — Antigenextrakte für die 70, 71.
— — Auftreten vor der Agglutination bei Typhus 68, 74.
— — Ausbleiben bei Antigen- bzw. Antikörperüberschuß 59.
— — Beziehung zur Präzipitation 57 bis 58.
— — Bordet-Gengousche Methodik 68.
— — Definition 54.
— — Differenzierung von Affen- und Menschenblut durch 72.
— — — von Affenblut und Affensperma 72.
— — — von Antigen durch 69, 72.
— — — von Bakterien durch 56, 73ff.
— — — von Fischeiereiweiß 72.
Komplementbindung, spezifische, Differenzierung von Fischmuskeleiweiß 72.
— — — von Fischspermaeiweiß 72.
— — — von Milch 72.
— — — von Polleneiweiß 72.
— — Eiweißdifferenzierung, forensische 69, 71, 72.
— — Gruppenreaktion bei der 57.
— — Mechanismus der 53ff.
— — mit Corpus luteum 94.
— — Mitreaktion bei der 57.
— — Nachweis nicht lytischer Ambozeptoren durch 68.
— — — von Antigen 69—73.
— — — von Antikörpern gegen Bakterien 68, 74ff.
— — — von Antikörpern gegen gelöste Eiweißstoffe 57, 68, 76.
— — — von Antikörpern gegen tierisches Eiweiß 76, 77.
— — — von Fleischverfälschungen durch 72.
— — — von Milchverfälschungen durch 72.
— — — von Nasensekret durch 71.
— — — von Schweiß 71.
— — — von Speichel 71.
— — — zytotoxischer Antikörper 93 bis 94.
— — Spezifität 55—56.
— — Wassermann-Brucksche Methodik 69ff.
— — zur Kontrolle der Tuberkulinbehandlung 75.
— — zur Serodiagnose von Infektionen 72 ff, s. a. Wassermannsche Reaktion 1.
— — zur Wertbemessung von Heilseris 76.
Komplementinjektion, zur Unterstützung der Heilwirkung bakterizider Sera 22.
Komplementmenge im Serum, bei Flaschenkindern 64.
— — — bei Frauen 33.
— — — bei Neugeborenen 33, 64.
— — — bei verschiedenen Tieren 33.

Komplementmenge im Serum, individuelle und zeitliche Schwankungen der 34.
— — — Konstanz der 33, 64.
— — — prognostische Bedeutung der Verminderung bei Infektionen 64.
— — — Vermehrung auf künstliehem Wege 34.
— — — Vermehrung auf künstliehem Wege durch Injektion indifferenter Stoffe 34.
— — — Vermehrung auf künstliehem Wege dureh Injektion von Pilokarpin 34.
— — — Vermehrung auf künstlichem Wege durch Injektion von Phloridzin 34.
— — — Vermehrung auf künstliehem Wege durch Injektion von Staphylokokken 34.
— — — — bei Infektionskrankheiten 34, 64.
— — — Verminderung auf künstlichem Wege dureh Alkoholvergiftung 35.
— — — Verminderung auf künstliehem Wege dureh ehronische Eiterung 35.
— — — Verminderung auf künstlichem Wege durch erhöhte Wärmezufuhr 35.
— — — Verminderung auf künstliehem Wege dureh Injektion von Aleuronat 34.
— — — Verminderung auf künstlichem Wege durch Injektion von Blutgiften 35.
— — — Verminderung auf künstlichem Wege durch Injektion von Organemulsionen 35.
— — — Verminderung auf künstlichem Wege durch Injektion von Terpentinöl 34.
— — — Verminderung auf künstliehem Wege dureh Injektion von Thyreoidin 34.
— — — Verminderung auf künstliehem Wege dureh Injektion von Ziegenblut 35.
— — — Verminderung bei Karzinom 64—65.
— — — — während des Geburtsaktes 34.
Komplementoide, Begriff 42.
Komplementoide, Bildung dureh Ablagerung der Sera 43.
— — — Erhitzung der Sera 43, 48.
— — in normalen Seris 43.
— Nachweis 42ff.
Komplementoidverstopfung 43.
— bei der W. R. 85.
Komplementverbraueh bei der Hämolyse 45.
— — — — Abhängigkeit von der Ambozeptormenge 45.
Komplementwirkung, Abhängigkeit von der Reaktion des Mediums 44.
— — vom Salzgehalt des Mediums 44, 49.
— Ausbleiben bei 0° 44.
— Hemmung dureh Bariumssalze 49, 85.
— — — Kalziumsalze 49.
— — — Maguesiumsalze 49.
— — — Natriumzitrat 49.
— Mechanismus 43ff.
— Reversibilität der Hemmung durch Salzübersehuß 49.
— Sehwankung der einzelnen in ein und demselben Serum 42.
— Temperaturoptimum für die 44.
— Verlangsamung durch hohe bzw. niedere Temperaturen 44.
— — dureh Leukozytenzusatz 39.
Kopula 13.
Kreide, Komplementabsorption dureh 53.
Kristallinse, Kb. mit 94.
— Präzipitation mit 94, 102.
Kuhmilch, zur Darstelluug von zytotoxischen Seris 92.

L.

Laktoserum, 97.
Laryngologie, W. R. in der 88.
Lebensversicheruugen, W. R. bei 88.
Leberleiden, W. R. bei 87.
Leberzellen, Darstellung von Hämolysin mit 31.
Leder, Komplementabsorption durch 106.
Lepra, Kb. bei 79.

Lepra, Behandlung mit Leukotoxinen 91.
Leukämie, Behandlung mit leukotoxischem Serum 91.
Leukopenie, Beziehung zum Komplementgehalt des Serums 40.
Leukoplakie, W.R. bei 88.
Leukotoxin 89, 90.
— Giftigkeit für Tiere 90.
— Spezifität 90.
Leukozyten, als Komplementquelle 36, 39.
— antikomplementäre Wirksamkeit der 39.
— Zytotoxine gegen 89, 90–91.
Leukozytenextrakte, Nachweis von Komplement in 39.
Lezithin, als Antigen bei der Serodiagnose der Lues 78, 110.
Lezithingehalt des Blutes bei Syphilis 79.
Lezithinsuspension, Ausflockung durch luetische Sera 110.
Licht, Beeinflussung der Komplemente durch 48, 49.
Linsenantiserum, Kb. mit 94.
— Präzipitation mit 94, 102.
Linseneiweiß, Spezifität des 94, 102.
Lipoide, Absorption von Komplement durch 53.
— Rolle bei der W.R. 78ff.
Lippenekzem, W.R. bei 88.
Lues cerebri, W.R. bei 87.
Lues, hereditäre, W.R. bei 85.
Luessera, Ausflockung durch destilliertes Wasser 110.
— — — Lezithin 110.
— — — Natrium glycocholicum 110.
Luesserodiagnostik durch Kb. 77–88, s. a. W.R.
— — Präzipitation 109.
Luesvirus, Aktivität des bei positiver W.R. 86.
Lumbalflüssigkeit, W.R. mit 86.
Lyssa, Kb. bei 76.

M.

Magnesiumsalze, Einwirkung auf die Komplemente 49.
Makrozytase 40, 41.
Malaria, Kb. bei 76.
— Kb. mit Luesantigen bei 79.
Maslakowetz-Liebermannsche Modifikation der W.R. 83.
Medizin, innere, W.R. in der 87.
— forensische, W.R. in der 88.
Meerschweinchenserum, Auflösungsfähigkeit für Kaninchenblut 1.
Meningitis cerebrospinalis epidemica, Antigennachweis durch Kb. 73.
— — — Antikörpernachweis durch Kb. 75.
Meningokokkus, Differenzierung durch Kb. 74.
Meningokokkenheilserum, Wertbemessung durch die Kb. 76.
Menschenblut, Differenzierung durch Kb. 72.
Menschenbluthämolysin, Wirksamkeit auf Affenblut 31.
Menschenrassen, Differenzierung durch Kb. 72.
Mikrozytase 41.
Milch, Darstellung von Hämolysinen mit 31.
— Differenzierung durch Kb. 72.
— — — Präzipitation 97, 100.
— Komplementgehalt der 33.
Miliartuberkulose, Kb. zur Diagnose der 73.
Milzbrandbazillenambozeptor, Nachweis durch Kb. 68.
Mittelstück, Begriff 50.
— Beziehung zur ambozeptorbeladenen Blutzelle 50.
— Bindung an die ambozeptorbeladene Blutzelle bei 0° 50, 51.
— — — — — — in saurer Lösung 51.
— Thermolabilität 50.

N.

Nahrungsmittelprüfung durch Kb. 72, 108.
— — Präzipitation 107—108.
Nährpräparate, Prüfung durch Präzipitation 108.

Natriumfluorid zur Plasmagewinnung 37.
Natrium glycocholicum-Suspension, Ausflockung durch Lucssera 110.
Natriumzitrat, Einfluß auf die Komplementwirkung 49.
Natron, ölsaures, als Antigen bei der W.R. 78.
Nephrotoxine 93.
— Wirksamkeit der 93.
Neurotoxine 92.
— Darstellung 92.
— Giftigkeit 92—93.
— Spezifität 93.
Neutralfette, Komplementabsorption durch 53.
Niederschläge, chemische, Komplementabsorption durch 53.
Nierenentzündung, W.R. bei 87.
Noguchische Modifikation der W.R. 83.
Normalambozeptor, Abspaltung des an die Zelle verankerten durch Erhitzung 30.
— Avidität der bindenden Gruppen 18, 26, 45.
— Begriff 19.
— Bindung mit heterologem Komplement 17 ff.
— Einfluß der Temperatur auf die Bindung 27.
— elektive Bindung 20.
— Schädigung durch höhere Temperaturen 25.
— Vielheit 19—20.
Normalhämolysine, komplexe Konstitution der 17.
Normalpräzipitierungsserum, Begriff 105.
Normalserum, Auflösung roter Blutkörperchen durch 1.
— Unterschied gegenüber dem Immunserum 21.

O.

Organextrakte, als Antigen bei der W. R. 78.
— — — — Trypanosomenkrankheiten usw. 76.
Organhämolysine, Beziehungen zu den Serumhämolysinen 40.
Organspezifität der Kb. 94.
— — Linse 94, 102.
Ophthalmalogie, W.R. in der 88.

P.

Papain, Antikörpernachweis durch Kb. 77.
— Zerstörung der Komplemente durch 49.
Paralyse, progressive, Serumhämolysin bei 27.
— — W.R. bei 86.
Paratyphusbazillen, Differenzierung von Typhus- und Kolibazillen durch Kb. 74.
— — — — — — — Präzipitation 108.
Partialambozeptoren 30.
Pepsin, Antikörpernachweis durch Kb. 77.
— Zerstörung der Präzipitine durch 98.
Pepton, Komplementabsorption durch 53.
Pestbazillen, spezifische Präzipitine gegen 108.
Pestbazillenambozeptoren, Nachweis durch Kb. 68.
Pfeifferscher Versuch, Ambozeptornachweis durch den 67, 68.
Pferdefleisch, Nachweis durch Kb. in Würsten 72.
— — — Präzipitation in Nahrungsmitteln 107.
Pferdeserum, Giftigkeit für Kaninchen 1, 2.
Pflanzenpollen, Differenzierung durch Kb. 72.
Philozytase 13.
Plasma, Gehalt an freiem Komplement 36.
— Gewinnung 37.
Pneumokokkenerkrankungen, Antigennachweis durch Kb. bei 73.
Polleneiweiß, Differenzierung von anderem Pflanzeneiweiß durch Kb. 72.
Polyzeptor, Definition 31.
Präparator 13.
Präzipitat, Begriff 57, 98.

Präzipität, Löslichkeit in Säuren und Alkalien 98.
— Natur des 98.
Präzipitation bei Wurmkrankheiten 108 bis 109.
— Beziehungen zur Kb. 57, 58, 108.
— Gruppenreaktion bei der 99.
— mit pflanzlichem Eiweiß 97.
— praktische Verwertung zur Eiweißdifferenzierung 100ff.
— Spezifität 99.
— zum Nachweis von Albuminurie 97.
— — — — Antialbumosen 97.
— — — — Antiglobulin 97.
— — — — Antipepton 97.
— zur Stütze der Deszendenztheorie 101.
Präzipitierungseinheit, Begriff 105.
Präzipitine 96—110.
— Begriff 57, 96, 98.
— bei der Echinokokkendiagnose 109.
— — — Rotzdiagnose 109.
— — — Serodiagnose des Botriozephalus 109.
— Beziehungen zu den Agglutininen 98, 108.
— Beziehungen zu den Hämolysinen und Zytotoxinen 98.
— im Serum Tumorkranker 109.
— Schädigung durch Hitze 98.
— Spezifität 96, 99.
— Zerstörung durch Pepsinverdauung 98.
— zur Milchdifferenzierung 97.
— zur Luesserodiagnostik 109.
Präzipitinogen, Begriff 98.
— Konstitution 98.
— Reindarstellung 98.
— Schädigung 107.
— Widerstandsfähigkeit 98.
Primäraffekt, W.R. beim 85, 88.
Prostituiertenuntersuchung, W. R. bei der 88.
Proteusbazillenambozeptor, Nachweis durch Kb. 68.
Pseudodiphtheriebazillen, Differenzierung von Diphtheriebazillen durch Kb. 74.
Psychiatrie, W.R. in der 86—87.

Q.

Quarzsand, Komplementabsorption durch 53.

R.

Reagensglasversuch, bakterizider, Ambozeptornachweis durch den 68.
Rezeptoren, Begriff 8.
— Bindung an die haptophore Gruppe der Toxine 8.
— gleichgebaute verschiedener Antigene 56, 92.
Rinderserum, normales, hämolytische Fähigkeit desselben 1.
Rotz, Serodiagnose durch Kb. 75.
— — — Präzipitation 109.
Rückfallfieber, Serodiagnose durch Kb. 76.

S.

Salz, zur Komplement-Konservierung 52.
Salze, Einfluß auf die Komplementwirkung 49.
Scharlach, Kb. mit Luesantigen bei 79.
Schweinerotlaufbazillenambozeptor, Nachweis durch Kb. 68.
Schweinepest, Antigennachweis durch Kb. 73.
Schweineseuche, Antigennachweis durch Kb. 73.
Schweiß, Nachweis durch Kb. 71.
Seifen als Antigen bei der W.R. 78.
Seitenketten, Funktion der 7.
Seitenkettentheorie, Ehrlichs 7 ff.
— — Bedeutung für die Antitoxine 7.
— — — für die Bakteriolysine 15.
— — — für die Hämolysine 15.
Sensibilisierung roter Blutkörperchen 26.
Sepsis, Antigennachweis durch Kb. bei 73.
Serum, bakterizides, Steigerung der Heilwirkung durch gleichzeitige Komplementzufuhr 22.
— epitheliotoxisches 92.
— — Hämolysingehalt des 92.
— — Darstellung durch Injektion von Kuhmilch 92.

Serum, epithcliotoxisches, Darstellung durch Injektion von Flimmerepithel 92.
— — Darstellung durch Injektion von Frauenmilch 92.
— — Darstellung durch Injektion von Tumorextrakten 92.
— hcpatotoxisches 93.
— inaktives, Definition 3.
— leukotoxisches, Anweudung in der Pathologie 91.
— — Begriff 90.
— — Behandluug von Lepra mit 91.
— — — von Leukämie mit 91.
— nephrotoxisches 93.
— neurotoxisches 92—93.
— spermatoxisches 91.
— — Hämolysingehalt des 91.
— zytotoxisches, Inaktivierung durch Wärme 89—90.
— — Wirksamkeit 90.
Serumhämolysine 1—88,s. a. Hämolysine.
Serumpräzipitine 96—97.
Sklerose der Koronararterien, W.R. bei 87.
Speichel, Nachweis durch Kb. 71.
Spermatoxin 89, 91.
— Wirksamkeit 91.
Spermatozoen, Beeinflussung durch zytotoxisches Serum 90.
— Darstellung von Hämolysin mit 31, 91.
Spirillenkrankheiten, Serodiagnose durch Kb. 76.
Sporotrichose, Serodiagnose durch Kb. 76.
Sporotrichum Beurmanni, als Antigen für die Kb. bei Sporotrichose 75.
Sternsche Modifikation der W.R. 83.
Streptokokkenerkrankungen, Antigen-Nachweis durch Kb. 73.
Substance fixatrice 13.
Substance scnsibilatrice, Begriff der 3.
— — Bindung an das Alexin 13.
— — — durch rote Blutkörperchen 10ff.
— — Eigenschaften 3ff.
— — Rolle bei der Bakteriolyse 6.
— — Trennnng vom Alexin 11ff.
— — Wirkungsweise 3ff.
Synzytiotoxin 94.
Syphilis, Serodiagnose durch Kb. 77 bis 88, s. a. W.R.
— floride, W.R. bei 84.
— latente W.R. bei 84.

T.

Tabes, W.R. bei 87.
Taenia mediocauellata, Präzipitation mit Ektrakt aus 108.
Tetauustoxin, Bindung an das Zentralnervensystem 8.
— Neutralisierung durch Zentralnerveusystemsubstanz 9.
Theorie, Bordets Hämolyse- 3, 16.
— Buchners Hämolyse- bzw. Bakteriolyse- 17, 20.
— Ehrlichs Hämolyse- 16.
— Römers der Entstehuug der Cataracta senilis 94, 102.
— Seitenketten- 6ff.
— Weigerts Überproduktious- 8.
Toxine, Begriff 7.
— Bindung an das Antitoxin 8ff.
— — an die Zellrezeptoren 8.
— haptophore Gruppe der 7.
— toxophore Gruppe der 7.
Toxoide, Begriff 9.
Trachom, Kb. bei 78.
Transsudate, Komplemeutgehalt 33.
Trypanosomenkrankheiten, Serodiagnose durch Kb. 76.
Trypanosomiasis, Kb. mit Luesantigen bei 79.
Trypsin, Antikörpernachweis durch Kb. 77.
Tschernogubowsche Modifikation der W.R. 83.
Tuberkelbazillen, Differenzierung von säurefesten durch Kb. 74.
Tuberkelbazillenambozeptor, Nachweis durch Kb. 68.
Tuberkelbazillenantigen, Nachweis im Urin durch Kb. 73.
Tuberkulin, Kb. bei Tuberkulose mit 74, 75.

Tuberkulin, Kb. bei Lepra mit 79.
Tuberkulinbehandlung, Kontrolle durch Kb. 75.
Tuberkulose, Nachweis von Antikörpern durch Kb. 74—75.
Tumorextrakt, Darstellung von Antiepithelserum mit 92.
Typhus, Antigennachweis durch Kb. 73.
— Antikörpernachweis durch Kb. 68, 74.
— Serodiagnose durch Kb. 68, 73—74.
Typhusbazillen, Differenzierung von Paratyphus-, Kolibazillen durch Kb. 74.
— spezifische Präzipitine gegen 108.
Typhusbazillenambozeptor, Nachweis durch Kb. 68.

U.

Überproduktionstheorie Weigerts 8.
Urin, Nachweis von Tuberkuloseantigen durch Kb. im 73.

V.

Vibrionen, Differenzierung durch Kb. 74.

W.

Wassermannsche Reaktion 77—88.
— — Alkohollöslichkeit des Antigens 78, 110.
— — Antigendarstellung 77.
— — bei Abort 87.
— — — Aortenaneurysma 87.
— — — Aorteninsuffizienz 87.
— — — der Ammenuntersuchung 87 bis 88.
— — — der Erteilung des Ehekonsens 88.
— — — der Prostituiertenuntersuchung 88.
— — — den verschiedenen Phasen der Syphilis 85.
— — — florider Syphilis 84—85.
— — — heriditärer Lues 85.
— — — Idiotie 87.
Wassermannsche Reaktion bei latenter Syphilis 84—85.
— — — Lebensversicherungen 88.
— — — Leberleiden 87.
— — — Leukoplakie 88.
— — — Lippenekzem 88.
— — — Lues cerebri 87.
— — — Nierenentzündung 87.
— — — paroxysmaler Hämoglobinurie 87.
— — — progressiver Paralyse 86.
— — — Sklerose der Koronararterien 87.
— — — Tabes 87.
— — Cholestearin als Antigen bei der 78.
— — Ergebnisse 84ff.
— — Fehlerquellen 82.
— — gallensaure Alkalien als Antigen bei der 78.
— — in der Dermatologie 84—86.
— — — — forensischen Medizin 88.
— — — — Gynäkologie 87—88.
— — — — inneren Medizin 87.
— — — — Laryugologie 88.
— — — — Ophthalmologie 88.
— — — — Psychiatrie 86—87.
— — Kontrollen 82.
— — Lezithin als Antigen bei der 78.
— — mit Kammerwasser 88.
— — mit Lumbalflüssigkeit 86.
— — Modifikationen der 83—84.
— — Normalorganextrakte als Antigen bei der 78.
— — ölsaures Natron als Antigen bei der 78.
— — Seifen als Antigen bei der 78.
— — Spezifität 79.
— — Technik 81ff.
— — Verschwinden der durch spezifische Behandlung 86.
— — Wesen 78ff., 110.
— — zur Kontrolle der Behandlung 86.
Wurmkrankheiten, Serodiagnose durch Kb. 77.
— — durch Präzipitation 108—109.

Z.

Ziegenserum normales, Auflösungsfähigkeit für Kaninchen- usw. Erythrozyten 1, 19.
Zwischenkörper 13, 19.
Zytase 14.
Zytotoxine 89—95.
— Begriff 89.
— bei der Cataracta senilis 94—95, 102.
— bei der Eklampsie 94.
— Beziehungen zu den Präzipitinen 98.
Zytotoxine, gegen Hoden 95.
— gegen Nebennieren 95.
— gegen Ovarien 95.
— gegen Pankreas 95.
— gegen Thyreoidea 95.
— Gewinnung 89.
— Inaktivierung durch Hitze 89ff.
— Konstitution 89.
— Spezifität 93.
Zytotoxinforschung, Ergebnisse 95.

Ausführliche Literaturzusammenstellungen finden sich im

Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Fischer, Jena.

Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Fischer, Jena.

Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung, Bd. IV, 1908 und Bd. V, 1909, F. Enke, Stuttgart.

Schmieden, Prof. Dr. **Victor, Der chirurgische Operationskursus.** Ein Handbuch für Ärzte und Studierende mit einem Vorwort von Prof. Dr. A. Bier. XV, 327 Seiten mit 354 meist farbigen Abbildungen im Text. 1910.

Geb. M. 13.50.

Berliner klinische Wochenschrift: Der moderne chirurgische Operationskursus beschränkt sich nicht mehr, wie früher, auf die Übungen in den Amputationen, Exartikulationen und Gefäßunterbindungen an der Leiche. Er muß vielmehr gleichbedeutend sein mit der Darstellung der operativen Technik am Lebenden. Diese Aufgabe, den Operationskursus entsprechend der enormen Erweiterung des Arbeitsgebietes der Chirurgie zu modernisieren, ist vom Verfasser in glücklicher Weise gelöst worden. Die Darstellung ist trotz der knapp gehaltenen Form allenthalben überaus klar und leicht verständlich. Die zahlreichen in den Text eingefügten Zeichnungen und Photogramme sind nach den Angaben des Verfassers meist mit künstlerischer Vollendung hergestellt. Alles in allem ein durchaus modernes, auf der Höhe stehendes Werk!

Lepra, Bibliotheca internationalis. Operibus consociatis dominorum Ph. Abraham, V. Babes etc. edita a Ernest Besnier, Karl Dehio, Edvard Ehlers, Armauer Hansen, James Nevins Hyde, Jonathan Hutchinson, Albert Neißer. Erscheint in zwanglosen Heften. 4 Hefte bilden einen Band. Lex.-8°.

à Bd. M. 20.—, nach dem Auslande M. 21.60.

Vol. I erschien 1900. Das Lepra-Archiv vereinigt in sich nicht bloß die wissenschaftlichen Arbeiten über Lepra, sondern auch alle administrativen und legislativen Bestrebungen. Neben den Originalbeiträgen werden auch Referate über alles mit der Lepra Zusammenhängende gebracht. Die Arbeiten sind in deutscher, englischer oder französischer Sprache geschrieben. Zu Bd. VIII erschien ein Ergänzungsheft, Preis M. 8.—, welches zusammen mit Lepra Bd. X (M. 12.—) und XI (M. 20.—) die Mitteilungen und Verhandlungen der II. Internationalen Leprakonferenz in Bergen (1909) enthält.

Kraepelin, Prof. Dr. **Emil, Psychiatrie.** Ein Lehrbuch für Studierende u. Ärzte.

Bd. I. **Allgemeine Psychiatrie.** 8. vollständig umgearbeitete Aufl. XIV, 676 Seiten mit 39 Abbildungen. 1909. M. 18.50, geb. M. 20.—.

Bd. II. **Klinische Psychiatrie.** I. Teil 8. Aufl. XV, 666 Seiten. Mit 151 Abbildungen und 27 Schriftproben. 1910. M. 20.—, geb. M. 21.50.

Bd. III. **Klinische Psychiatrie.** II. Teil erscheint Ende 1910.

Das Werk wird von einem großen Teil der Fachpresse für das beste deutsche Lehrbuch der Psychiatrie angesehen.

Schmidts medizinische Jahrbücher: Es wird wenige Bücher geben, bei denen die Bemerkung „vollständig umgearbeitete neue Auflage" mit so viel Berechtigung wiederkehrte wie bei Kraepelins Lehrbuche. Unermüdlich arbeitet K. an seiner Aufgabe, die Psychiatrie klinisch zu durchdringen. Der Ref. hat K.s Buch schon wiederholt das beste deutsche Lehrbuch der Psychiatrie genannt. Es ist es auch heute noch. Es ist mit der Behauptung nicht zu viel gesagt, daß K.s Buch jetzt weit über allen steht, die das gleiche Ziel verfolgen.

Sammlung klinischer Vorträge, begründet von Richard v. Volkmann. Neue Folge. Herausgegeben von Proff. Drs. O. Hildebrand, Friedrich Müller und Franz v. Winckel. Einzelpreis eines Heftes 75 Pf.

Subskription auf eine Serie von 30 Heften M. 15.—.

Es werden auch Abonnements auf je 30 Hefte der Inneren Medizin, der Chirurgie und der Gynäkologie eröffnet, und es kann somit die Subskription sowohl auf alle erscheinenden Hefte, als auf die einer einzelnen Disziplin erfolgen.

Die rühmlichst bekannte Sammlung klinischer Vorträge ist, ebenso wie die obenstehenden Zentralblätter mit dem übrigen medizinischen Verlag der Firma Breitkopf & Härtel in Leipzig, im Januar 1908 in meinen Besitz übergegangen. Die Sammlung wird in der bisherigen Weise weiter erscheinen.

Ein Verzeichnis der bisher erschienenen Hefte steht auf Verlangen kostenfrei zur Verfügung.

Unter den über 900 Nummern, die bisher in der Sammlung klinischer Vorträge erschienen sind, wird jeder Mediziner einige ihn interessierende Arbeiten finden.

Brickner, W. M., E. Moschcowitz, H. M. Hays, 700 diagnostisch-therapeut. Ratschläge für die chirurgische Praxis. Deutsche Übersetzung nach der 3. amerikanischen Auflage von Dr. Ernst Schümann. IV, 150 Seiten. 1910. geb. M. 4.—.

Dönitz, W., Die wirtschaftlich wichtigen Zecken, mit besondererer Berücksichtigung Afrikas. VIII, 127 S. mit 38 Abb. auf 6 Taf. 1907. M. 5.—, geb. M. 5.80.

Wiener Klinische Wochenschrift: Das Buch besitzt alle Vorzüge eines klar geschriebenen Werkes, das den Zweck verfolgt, nicht nur dem Fachmanne zu dienen, sondern auch jenem Teile der Mediziner, die diesem wichtigen Gebiete Interesse entgegenbringen.

Beitzke, Prof. Dr. **H., Taschenbuch der pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden.** 83 Seiten. 1907.
Gebunden und mit Schreibpapier durchschossen M. 2.40.

Das Büchlein ist bestimmt für Studenten, Medizinalpraktikanten und solche Ärzte (insbesondere Krankenkassenärzte), welche die für sie in Betracht kommenden Untersuchungen selbst ausführen wollen. Es bringt daher nur eine beschränkte Auswahl brauchbarer und tunlichst einfacher Methoden, auch ist die elementare Technik ausführlich behandelt.

Prowazek, Dr. **S. von, Taschenbuch der mikroskopischen Technik der Protistenuntersuchung.** 2. umgearb. Auflage. 87 Seiten. 1909.
Gebunden und mit Schreibpapier durchschossen M. 2.50.

Deutsche Mediz. Wochenschrift: Das von dem bekannten Protozoenforscher in erster Linie für Mediziner geschriebene Taschenbüchlein enthält eine gute Zusammenstellung der Untersuchungsmethoden der wichtigsten, vor allem aber der pathogenen Protozoen . . . Jeder, der sich mit Protozoenuntersuchungen beschäftigen will, findet in dem Büchlein das Wissenswerteste über Untersuchungsmethoden, meist mit Literaturangaben.

Wasielewski, Stabsarzt Dr. **von, Studien und Mikrophotogramme zur Kenntnis der pathogenen Protozoen.**

1. Heft: **Untersuchungen über den Bau, die Entwicklung und über die pathogene Bedeutung der Coccidien.** V, 96 S. mit 27 Abb. u. 7 Lichtdrucktafeln (62 Mikrophotogr.). 1904. M. 6.—.
2. Heft: **Untersuchungen über Blutzellenschmarotzer (Hämosporidien).** Mit Zeichnungen und Mikrophotogrammen. IV, 175 Seiten. Mit 26 Abbildungen und 8 Lichtdrucktafeln (70 Mikrophotogr.). 1908. M. 12.—.

Deutsche Medizinische Wochenschrift: Die Wasielewskischen Studien sind um so mehr der Lektüre zahlreicher Ärzte zu empfehlen, als das Interesse für die parasitäre Protozoenkunde zwar rege und weit verbreitet in ärztlichen Kreisen ist, es an Sachverständnis auf diesem schwierigen Gebiete aber noch leider sehr mangelt.

Oefele, Dr. **Felix v., Technik der chemischen Untersuchung des menschlichen Kotes.** 103 Seiten. 1908. Geb. und mit Schreibpapier durchschossen M. 2.60.

Jeder, der mit Stoffwechseluntersuchungen zu tun hat, wird dieses Buch benutzen müssen, auch der Chemiker.

May, Prof. Dr. **W., Die Ansichten über die Entstehung der Lebewesen.** Kurze Übersicht nach Volksvorträgen. 2. verm. Aufl. 81 S. 1909. M. 1.50

Kölnische Zeitung: Diese kleine Schrift, die aus Volksvorträgen des Verfassers hervorgegangen ist, gibt eine kurze, aber vortreffliche, unparteiische Darlegung der Darwinschen Theorie und deren Ausbildung und Veränderung durch andere Forscher bis zur Gegenwart. Im Anhang finden sich kurze Mitteilungen biographischer Art. Man kann dieses Schriftchen aufs wärmste denen empfehlen, die sich über die Grundlehre Darwins und ihre Weiterentwicklung belehren wollen.

Handbuch der Hygiene. Unter Mitwirkung von vielen Fachgelehrten herausgegeben von Dr. Th. Weyl. 10 Bände und Supplement-Bände 1895—1904. M. 165.—, geb. M. 191.50.

(Ging aus dem Verlage von G. Fischer, Jena, an mich über.)
Einzelne Bände werden zu den hierfür festgesetzten Einzelpreisen geliefert. Prospekt steht zu Diensten.

Malaria, Internationales Archiv, unter der Direktion von Ronald Ross-London, C. W. Mac Callum-Baltimore, Edmond Sergent-Algier, B. Nocht-Hamburg, Angelo Celli-Rom, herausgegeben von Prof. Dr. C. Mense-Cassel. Vier Hefte bilden einen Band. M. 20.—.

Das neue, vierteljährlich erscheinende Malaria-Archiv will alle diejenigen Original-Arbeiten aufnehmen, die sich auf die Malaria beziehen. Ein reicher Stoff liegt schon vor, ist doch die Malaria die schwerste und verbreitetste Krankheit der Tropen und Subtropen, und um ihre Erforschung bemühen sich die bedeutendsten Gelehrten und Praktiker.

Die Zeitschrift erscheint in deutscher, englischer, französischer und italienischer Sprache. In jedem der Hauptländer dieser Sprachen sammelt ein bekannter Gelehrter das Material, weitere Mitarbeiter werden über die Veröffentlichungen in anderen Sprachen alljährlich berichten. Den Originalbeiträgen wird jedesmal ein kurzer Auszug des Inhalts in einer anderen Sprache beigegeben.

Kraft, E., Analytisches Diagnostikum. Die chemischen, mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchungsmethoden von Harn, Auswurf, Magensaft, Blut, Kot usw. Ein Handbuch zum Gebrauch für Ärzte, Apotheker, Chemiker und Studierende. 8°. XVI, 405 Seiten mit 146 Abbildungen und 4 farbigen Tafeln. 1909. M. 9.—, geb. M. 10.—.

Süddeutsche Apotheker-Zeitung: Ein mit emsigem Fleiß zusammengetragenes Werk ist uns in dem vorliegenden Buch von Dr. Kraft dargeboten, zahlreiche Abbildungen unterstützen das Studium desselben in anschaulicher Weise.

Man muß das Werk als einen vielseitigen und brauchbaren Wegweiser in dem unendlich weiten Gebiete der physiologischen Untersuchungen erklären, dessen Studium hoffentlich viele Kollegen anregen wird, sich mit diesem für die ärztliche Praxis immer wichtiger werdenden Zweige der Analyse und Mikroskopie weiter zu beschäftigen.

Schweizerische Wocheaschrift für Chemie und Pharmazie: Unter den zahlreichen Leitfaden und Wegleitungen zu chemischen, mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchungen von Harn, Sputum, Magensaft usw. scheint mir das eben erschienene, von E. Kraft herausgegebene ca. 400 Seiten starke Werk alle Beachtung zu verdienen. Sein Inhalt ist nicht bloß aus größeren Hand- und Lehrbüchern zusammengetragen, sondern man erkennt deutlich, daß darin viel selbst Erfahrenes enthalten ist und manche praktische Ratschläge niedergelegt sind.

Wer sich mit derartigen Untersuchungen zu befassen hat, wird zur rasehen Orientierung das Kraftsche Werk gut brauchen können.

Schmidt, Dr. Heinrich, Dr. L. Friedheim, Dr. A. Lamhofer, Dr. J. Donat, Diagnostisch-therapeutisches Vademecum für Studierende und Ärzte zusammengestellt. 9. Auflage. VI und 430 Seiten mit Abbildungen. 1909. Als Taschenbuch mit Bleistiftöse in abwaschbarem Leinen elegant gebunden M. 6.—. Gebunden und mit Schreibpapier durchschossen M. 7.—.

Schmidt's Jahrbücher: Man kann nicht gut mehr des Tatsächlichen, Wissenswerten auf einen so knappen Raum zusammenfassen. Die Antworten, die der Unsichere erhält, sind überall klar und richtig.

Calcar, Prof. Dr. R. P. van, Immunitätsreaktionen und einige ihrer praktischen Verwendungen für Klinik und Laboratorium. VII, 134 Seiten. Lex.-8°. 1908. M. 5.—.

Calcar, Prof. Dr. R. P. van, Dialyse, Eiweißchemie und Immunität. XI, 81 Seiten mit 11 Figuren. 1908. M. 3.—.

Beide Schriften ergänzen sich gegenseitig; sie wollen beweisen, daß die Verwendung der modernen Immunitätsreaktionen nicht allein zur Erklärung des Wesens einer Reihe noch dunkler Krankheitserscheinungen von großem Wert sein kann, sondern daß dieser Wert noch größer bei dem Suchen nach Mitteln sein wird, um die Krankheitserscheinungen rationell zu bestreiten.

Joseph, Dr. Max, Lehrbuch der Haarkrankheiten für Ärzte und Studierende. VIII, 338 Seiten mit 26 Abbildungen im Text, 120 Rezepten und einem Anhang von 100 Rezepten. 1910. M. 8.—, geb. M. 9.—.

Die Lehre von den Haarkrankheiten hat leider mit den übrigen Fortschritten in der Medizin nicht gleichen Schritt gehalten. Über die Ätiologie und die pathologische Anatomie sind wir noch zu wenig unterrichtet, und es haben sich daher viele Methoden und Mittel breit gemacht, die weit entfernt von wissenschaftlicher Durchprüfung sind. Es ist daher erfreulich, daß der durch seine Lehrbücher bekannte Verfasser eine Übersicht unseres Wissens auf diesem Gebiete gebracht hat, um dem Rat Suchenden einen Wegweiser an die Hand zu geben, mittels dessen er sich orientieren kann. Vielleicht wird das Lehrbuch auch manchem zeigen, wo mit weiteren Forschungen einzusetzen ist.

Braun, Dr. **Heinrich, Die Lokalanästhesie, ihre wissenschaftlichen Grundlagen und praktische Anwendung.** Ein Hand- und Lehrbuch. 2. Auflage. IX, 452 Seiten mit 128 Abbildungen. 1907. M. 10.—, geb. M. 11.—.

Deutsche medizinische Wochenschrift: Der auf dem Gebiete der Lokalanästhesie schon seit Jahren rastlos und erfolgreich wirkende Verfasser bringt in dem umfangreichen Werke eine eingehende Schilderung der Entwicklung der verschiedenen örtlichen Anästhesierungsmethoden und ihrer praktischen Anwendung an der Hand einer auf die Lokalanästhesie zugeschnittenen Operationslehre, deren Verständnis durch zahlreiche instruktive Abbildungen erleichtert wird. Wir können das vorzüglich ausgestattete und verhältnismäßig billige Werk den praktischen Ärzten warm empfehlen und dem fleißigen Verfasser für diese mühevolle und gediegene Arbeit den herzlichsten Dank aussprechen.

Münchener medizinische Wochenschrift: Das Buch wird für jeden, der in Zukunft örtliche Narkose anwenden will, unentbehrlich sein. Es genügt eben nicht, die Lösungen und die Spritzen in gutem Zustande vorrätig zu haben, man muß auch genau wissen, wo im einzelnen Falle die Injektionen zu machen sind.

Dieudonné, Prof. Dr. **A., Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie.** 6. umgearbeitete Auflage. 8°. VII, 240 Seiten. 1909. M. 6.80, geb. M. 7.80.

Deutsche Militärärztliche Zeitschrift: . . . . Das Buch kann auch in der neuen Auflage denen, die sich schnell über die einschlägigen Fragen orientieren wollen, wärmstens empfohlen werden, zumal das Werk durch Anfügen einer Zusammenstellung der Technik der wichtigsten Immunitätsreaktionen und von kurzen Erklärungen der nicht ohne weiteres verständlichen Fachausdrücke aus der Immunitätslehre, sowie ein rasches Auffinden ermöglichendes Sachregister gerade den Bedürfnissen des den Fragen Fernstehenden gerecht wird.

Berliner klinische Wochenschrift: Das Buch schildert die schwierige Materie in leicht verständlicher Weise; seine Lektüre kann sehr empfohlen werden.

Journal of Hygiene: Without pretending to be exhaustive this book will prove very useful to those desiring a short and clear summary of our present knowledge regarding immunity, protective inoculation and serum therapeutics.

Loeb, Prof. Dr. **J., Die Bedeutung der Tropismen für die Psychologie.** Vortrag, gehalten auf dem VI. internationalen Psychologen-Kongreß zu Genf 1909. 51 Seiten. 1909. Kart. M. 1.—.

Der Verf. zeigt, daß die Tatsache einer eindeutigen Bestimmung der Bewegungen von relativ primitiven Tieren durch Lichteinwirkung und die aus ihr sich ergebenden physikalisch-chemischen Vorgänge der Anfang dazu sei, zunächst die Willenserscheinungen, dann aber auch die gesamten psychischen Phänomene in analoger Weise zu erklären.

Mitteilungen und Verhandlungen der II. Internationalen Lepra-Konferenz, abgehalten vom 16.—19. August in Bergen, herausgegeben von Dr. P. H. Lie, Generalsekretär. I. Band, VI, 153 Seiten mit 2 Porträts, 3 Karten und vielen Abbildungen im Text. 1909. M. 8.—.
II. Band. VIII, 178 Seiten mit 1 Porträt und 3 Karten. 1910. M. 12.—.
III. Band. VIII, 426 Seiten mit 1 Porträt. 1910. M. 20.—.

Die Verhandlungen füllen 3 Bände. Der I. Band enthält die auf der Konferenz vorgetragenen Referate und ist als Ergänzungsheft des VIII. Bandes des Lepra-Archivs veröffentlicht worden. Der II. Band enthält die von den offiziellen Vertretern der einzelnen Länder vorgetragenen Berichte und wird gleichzeitig als Band X des Lepra-Archivs veröffentlicht, während der III. Band (Lepra-Archiv, Band XI) die allgemeinen Vorträge und Diskussionen bringt. Die Verhandlungen sind teils in deutscher, teils in französischer und englischer Sprache veröffentlicht.

Huchard, H., Die Krankheiten des Herzens und ihre Behandlung. Autorisierte Übersetzung von Dr. med. Fritz Rosenfeld. Mit einem Vorwort von Exz. E. v. Leyden. X, 215 S. 1909. M. 5.—, geb. M. 6.—.

Medizinische Klinik: Die Namen des Verfassers, des Vorwortschreibers und des Übersetzers bürgen schon für eine nicht alltägliche, gleichgültig zu nehmende Erscheinung. Es hat schon an und für sich einen Reiz, die Anschauungen anderer fremdländischer Autoren kennen zu lernen. Werden sie dann noch so originell und so anregend vorgetragen, wie es bei dem französischen Praktiker Huchard der Fall ist, dann kann man nur jedem Kollegen die Lektüre und das Studium dieses Auszuges aus einem dreibändigen Werk, das trotzdem noch die Eigenart des Verfassers wahrt, empfehlen. Huchard gibt ganz ausgezeichnete Winke in prophylaktischer Beziehung. Es ist einfach eine Freude, ein solches Büchlein zu lesen, trotz der vielen gegensätzlichen Auffassungen. Dank dem Übersetzer!

Archiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene, unter besonderer Berücksichtigung der Pathologie und Therapie herausgegeben von Prof. Dr. C. Mense (Cassel). Jährlich 24 Hefte. M. 20.—.

Beihefte zum Archiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene erscheinen seit 1907 in zwangloser Folge. Jedes Heft ist einzeln käuflich, der Preis der Hefte richtet sich nach dem Umfang. **Die Beihefte** bringen monographische Darstellungen über verschiedene den Tropenarzt interessierende Themata. Sie wollen das Archiv selbst entlasten, andererseits ermöglichen, daß größere Arbeiten ungeteilt veröffentlicht werden können. Sie erscheinen nach Bedarf und sind einzeln käuflich. Bei Bezug sämtlicher Beihefte eines Jahrganges wird ein ermäßigter Preis eingeräumt.

Die Beihefte zu Band XI, 1907 (280 S. mit 9 Tafeln), Preis M. 11.—, enthalten:

1. **Studien über die in den Tropen erworbene Dysenterie** (Viereck), 41 Seiten mit 5 Abbildungen, 2 schwarzen und 1 farbigen Tafel. 1907. Einzelpreis M. 3.—.
2. **Beiträge zur Kenntnis des Trypanosoma gambiense** (Bentmann und Günther), 70 S. mit 1 schwarzen und 1 farb. Tafel. 1907. M. 4.—.
3. **Pharmakologische und chemisch-physiologische Studien über Chinin** (Giemsa und Schaumann), 84 S. 1907. M. 3.—.
4. **Fieber im Spätstadium der Syphilis** (Siebert), 33 S. mit 1 Tafel. 1907. M. 1.50.
5. **Wie erobert man Afrika für die weiße und farbige Rasse?** (Ziemann), 29 S. 1907. M. —.75.
6. **Über die Nieren beim Schwarzwasserfieber** (Werner), 20 S. mit 3 farbigen Tafeln. 1907. M. 1.50.

Die Beihefte zu Band XII, 1908 (436 S. mit 33 Tafeln), Preis M. 18.—, enthalten:

1. **Beiträge zur Morphologie der Spirochaeten (Sp. duttoni)** (M. Mayer). 19 S. mit 1 farb. Tafel. 1908. Einzelpreis M. 1.25.
2. **Über die Schlafkrankheitsfliege bei Duala** (Zupitza), 30 Seiten mit 1 Karte der Umgegend von Duala. 1908. M. 1.50.
3. **Über Trypanosoma congolense** (Höhnel). 30 S. mit 2 Tafeln. 1908. M. 1.50.
4. **Kann der Deutsche sich in den Tropen akklimatisieren?** (Steudel). 22 S. 1908. M. —.75.
5. **Verhandlungen der Deutschen tropenmedizinischen Gesellschaft.** Erste Tagung. 164 S. mit 1 Titelbild. 1908. M. 3.—.
6. **Untersuchungen über den Sandfloh, Beobachtungen über Cordylobia grünbergi (Dönitz). Über Hautmaulwurf (Creeping disease)** (Fülleborn). **Ueber in der Menschenhaut wandernde Hypoderma bovis-Larven** (Marbitz). 26 S. mit 2 Tafeln. 1908. M. 1.50.
7. **Über Filaria volvulus (Leuckart)** (Fülleborn). 17 S. m. 5 Taf. 1908. M. 1.50.
8. **Über Versuche an Hundefilarien und deren Übertragung durch Mücken** (Fülleborn). 43 S. mit 4 Tafeln. 1908. M. 2.50.
9. **Untersuchungen an menschlichen Filarien und deren Übertragung auf Stechmücken** (Fülleborn). 36 S. mit 7 Doppeltafeln. 1908. M. 4.—.
10. **Die Verteilung der Mikrofilarien im Körper und die Ursachen des Turnus bei Mikrofilaria nocturna und diurna. Studien zur Morphologie der Mikrofilarien** (Rodenwaldt). 30 S. mit 4 Tafeln. 1908. M. 3.—.
11. **Studien über pathogene Amöben** (Werner). 18 S. mit 6 Tafeln. 1908. M. 2.—.

Die Beihefte zu Band XIII, 1909 (501 S. mit 18 Tafeln), Preis M. 18.—, enthalten:

1. **Zur Hygiene europäischer Truppen bei tropischen Feldzügen** (zur Verth). 73 S. 1909. Einzelpreis M. 2.—.
2. **Über Zellveränderungen in inneren Organen bei Variola** (Keysselitz und Mayer). 22 S. mit 1 Tafel. 1909. M. 1.75.

3. **Beitrag zur Kenntnis der Vogel- u. Fischtrypanosomen Kameruns** (Zupitza). 40 S. mit 6 Tafeln. 1909. M. 4.—.
4. **Über die „Verruga Peruviana"** (Bindo de Vecchi). 38 S. mit 1 farb. Tafel. 1909. M. 2.—.
5. **Zur Kenntnis der Orientbeule und ihres Erregers** (Bettmann und v. Wasielewski). 56 S. mit 5 Tafeln. 1909. M. 4.—.
6. **Verhandlungen der Deutschen tropenmedizinischen Gesellschaft.** 2. Tagung am 6. und 7. April 1909. 203 S. mit 10 Abbild. 1909. M. 3.50.
7. **Die pathologische Anatomie der Amöbiasis verglichen mit anderen Formen von Dysenterie** (Kuenen). 67 S. mit 5 Tafeln. 1909. M. 5.25.

Die Beihefte zu Band XIV, 1910 enthalten:

1. **Zur Pathologie des Hinterlandes von Südkamerun** (Külz). 35 S. mit einer Kartenskizze. 1910. M. 1.50, Subskriptionspreis M. 1.20.
2. **Zur Pathologie und Therapie des Pappatacifiebers** (Franz und Kolář). 26 S. 1910. M. —.75, Subskriptionspreis M. —.60.
3. **Beriberi-Forschungen in den Niederländisch-Ostindischen Kolonien, besonders in bezug auf Prophylaxis und Heilung** (Hulshoff Pol). 38 S. 1910. Einzelpreis M. 1.—, Subskriptionspreis M. —.80.
4. **Über die Morphologie und den Entwicklungskreis der bei Kranken Kalabriens und Siziliens beobachteten Leishmania** (Visentini). 15 S. mit 1 farb. Taf. 1910. M. 1.50, Subskriptionspreis M. 1.20.
5. **Beiträge zur Medizin in China mit besonderer Berücksichtigung der Tropenpathologie** (Olpp). 144 S. mit 39 Abb. 1910. M. 4.50, Subskriptionspreis M. 3.60.
6. **Morphologische und experimentelle Studien über ein neues, bei Rindern in Uruguay (Südamerika) gefundenes Trypanosoma** (Peter). 40 S. mit 1 Tafel. 1910. M. 1.50, Subskriptionspreis M. 1.20.
7. **Über das ostafrikanische Küstenfieber der Rinder** (Mayer). 24 S. M. 1.75, Subskriptionspreis M. 1.40.
8. **Ätiologie der Beriberi** (Schaumann). Mit vielen Abbildungen. Im Druck.

Handbuch der Tropenkrankheiten. Unter Mitwirkung von Prof. Dr. A. Baelz (Tokio), Prof. Dr. P. W. Basset-Smith (Haslar), Dr. P. van Brero (Lawang) usw., herausg. von Prof. Dr. Carl Mense (Cassel). 3 Bände. M. 56.—, geb. M. 60.50.

I. Band: XII, 354 Seiten mit 124 Abbildungen im Text und auf 9 Tafeln. 1905. M. 12.—, geb. M. 13.20.

II. Band: XI, 472 Seiten mit 126 Abbildungen im Text und auf 18 schwarzen und farbigen Tafeln. 1905. M. 16.—, geb. M. 17.50.

III. Band: XVIII, 800 Seiten mit 315 Abbildungen im Text und auf 13 schwarzen und farbigen Tafeln. 1906. M. 28.—, geb. M. 29.80.

Literarisches Zentralblatt: Keine Nation kann diesem Sammelwerk ein gleich bedeutendes an die Seite setzen, das auf alle einschlägigen Fragen in wahrhaft mustergültiger Form Antwort gibt.

Deutsche Med. Wochenschrift, 1907: Die Ausstattung des Buches ist so vortrefflich wie die der früheren Bände. So ist denn das groß angelegte Werk, das den augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse von den Tropenkrankheiten in Darstellungen von Autoren, die an der Erforschung der betreffenden Krankheiten hervorragenden Anteil genommen haben, wiedergibt, vollendet und wird voraussichtlich für eine geraume Zeit ein „standard work" in der internationalen Literatur auf dem Gebiete der Tropenmedizin bilden, und der verdienstvolle Herausgeber ist zu ihrem Gelingen zu beglückwünschen.

Deutsches Kolonialblatt: Was von dem ersten Bande an dieser Stelle gesagt ist, das läßt sich dem zweiten Bande auch nachrühmen. Wir haben es hier mit einem so umfassenden und ausführlichen Sammelwerk zu tun, wie es bisher auf diesem Spezialgebiet der medizinischen Wissenschaft nicht bestand. Für seine Gediegenheit und Wissenschaftlichkeit sprechen die Namen der Mitarbeiter, unter denen sich die bedeutendsten Kenner tropischer Krankheiten befinden. Auch die Illustration des Buches ist ganz vorzüglich.